

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE **569** No.....

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

M^{lle} Jeanne SEGURON

Née le 23 Février 1889, à PARIS

L'HISTOIRE

DE LA

MÉDICATION SALICYLÉE

ET PARTICULIÈREMENT DU

SALICYLATE DE SOUDE

Président : LÉPER, Professeur

MODERNE IMPRIMERIE

37, RUE GANDON, 37

PARIS

200

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

M^{lle} Jeanne SEGURON

Née le 23 Février 1889, à PARIS

L'HISTOIRE

DE LA

MÉDICATION SALICYLÉE

ET PARTICULIÈREMENT DU

SALICYLATE DE SOUDE

Président : LÆPER, Professeur

MODERNE IMPRIMERIE

37, RUE GANDON, 37

PARIS

Le doyen : M. BALTAZARD

I. PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	N...
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	MARION.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GRÉGOIRE.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	PIERRE DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	LÉON BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE.



II. AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE	Neurologie et Psychiâtrie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BÉNARD (HENRI)	Pathologie médicale.
BROCO	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
DE GAUDARD D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HÂZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.
LABBÉ (HENRI)	Chimie biologique.
LAROCHE (GUY)	Pathologie médicale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LÉVY-VALENSI	Neuro-psychiâtrie.
LIAN	Pathologie médicale.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIÉDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUÉNU	Pathologie chirurgicale.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
TROISIER	Pathologie expérimentale et comparée.
VAILLERY-RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	
LEQUEUX	Obstétrique.
LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
RETTERER	Histologie.
ZIMMERN.	Physique.

IV. AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.
GUÉNIOT.	Clinique obstétricale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.
LÉVY-SOLAL.	Clinique obstétricale.
METZGER	Clinique obstétricale.
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
N... .. .	Clinique médicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.

V. CHARGÉS DE COURS

MM.	
MAUCLAIRE, professeur sans chaire ..	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE.

A MON REGRETTÉ FRÈRE,
tombé au Champ d'Honneur.

A MA MÈRE.

A MA FAMILLE.

A MES AMIS.

A Monsieur le Professeur LÆPER,

Professeur de Thérapentique à la Faculté de Médecine de Paris.

Médecin des Hôpitaux de Paris.

Officier de la Légion d'Honneur.

Membre de l'Académie de Médecine.

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre
profonde gratitude pour le très grand honneur qu'il nous
fait de présider cette thèse.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

Professeurs :

MM. ACHARD,
OMBREDANNE,
COUVELAIRE,
Léon BERNARD,
DEBRÉ,
LEMIERRE.

Professeurs agrégés :

MM. MATHIEU,
SCHWARTZ.

Docteurs :

MM. BROUARDEL,
LAPORTE,
PEYRON,
TRIBOULET.

*En témoignage de respectueuse reconnaissance pour
l'enseignement et le bienveillant accueil que nous avons
toujours trouvés dans leurs services.*

A Monsieur le Docteur R. ROMAIN,

*en remerciement de sa précieuse collaboration et de ses
conseils amicaux.*

A Messieurs COMAR,

hommage de très sincère reconnaissance.

CHAPITRE I

DE LA DÉCOCTION DE SAULE AU SALICYLATE DE SOUDE CHIMIQUEMENT PUR

Le salicylate de soude occupe une place de premier plan dans l'arsenal thérapeutique; son emploi dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu est devenu si « classique » qu'il paraît, au premier abord, étonnant de penser qu'il fut un temps où son action et son utilité étaient l'objet de discussions passionnées.

Et pourtant, comme ce qui est voué souvent à une heureuse destinée, ses débuts furent difficiles. *L'histoire du salicylate de soude* s'étend sur plus d'un siècle maintenant; elle donne lieu, à l'heure actuelle encore, à des travaux qui l'enrichissent. Le perfectionnement des connaissances, les progrès de la technique, l'avancement de la science chimique laissent à penser que tout n'a pas encore été dit.

Il nous a paru intéressant de parcourir, aux côtés des maîtres et des auteurs qui définirent l'action et l'utilisation du salicylate de soude, les étapes de ces recherches scientifiques au cours de ces cent dernières années.



C'est en effet en 1827, que pour la première fois un pharmacien de Vitry-le-François, LEROUX, retira de l'écorce du saule blanc (*salix alba*) un glucoside : la *salicine*, source la plus abondante de l'acide salicylique, dont le nom rappelle l'origine par une de ces compositions hybrides et gréco-latines : *salix*, saule, et *ύλη*, matière.

Vers la même époque, cette découverte est disputée à LEROUX par FONTANA, pharmacien à Lazzia, près de Vérone; par BUCKNER et REGATELLI; dans un rapport à l'Académie des Sciences, le 10 mai 1830, MAGENDIE doit revendiquer

pour la France l'honneur de la découverte et la même année, BLAINCOURT présente à la Faculté de Paris une Thèse qui a pour titre : « *Essai sur la Salicine et son emploi dans les fièvres intermittentes* ».

Il n'était pas étonnant que l'on cherchât à isoler les principes actifs du saule « car, raconte A.-J.-B. ANGER, dans sa Thèse soutenue à la Faculté de Médecine de Paris en 1877, de temps immémorial, le peuple avait conscience de ses vertus antipyrétiques. L'écorce du saule blanc était considérée comme l'un des toniques et fébrifuges indigènes les plus énergiques.

Dès 1694, ETTNER employait les feuilles de saule en décoction contre la fièvre intermittente. Sur nos côtes basses et marécageuses, et longtemps avant que nos médecins eussent fait mention de l'écorce de saule comme fébrifuge, nos paysans l'employaient en décoction aqueuse ou vineuse. Elle est toujours dans certaines contrées rurales d'un usage populaire et traditionnel; on la prend, en forte décoction, en infusion dans le vin, dans la bière ou dans le cidre, suivant les ressources locales ou individuelles. »

C'est donc « l'empirisme scientifique », pour employer l'expression d'HENRI LECLERC, qui introduit le saule dans la thérapeutique, mais cet emploi est dû à son amertume et à ses propriétés antithermiques. Il semble qu'il doive détrôner la quinine, et le saule blanc apparaît comme à la veille d'être proclamé le « quinquina européen ».

L'attention se porte donc tout d'abord sur cette *Salicine* ($C^{13}H^{10}O^7$), qui est toute formée dans les écorces de saule; « on l'obtient en épuisant l'écorce du saule par l'eau bouillante; on concentre les liqueurs que l'on met en digestion avec de la litharge; on filtre et l'on évapore en consistance sirupeuse. Au bout de quelques jours, la salicine se dépose en petites aiguilles ou lamelles brillantes, solubles dans l'eau et dans l'alcool, d'une amertume excessive. »

Notons que WOEKER trouve encore la salicine dans le « castoréum », produit de sécrétion du *Castor fiber*, le plus grand des rongeurs. Ce castoréum est un puissant antispasmodique; est-ce pour cette raison qu'ETTMULLER et d'autres auteurs conseillent le suc des feuilles de saule aux femmes trop ardentes : « *contra libidinem imprimis mulierum arcendam* » (BOECLER, *Ognos. mater. med.*, t. I., p. 589).

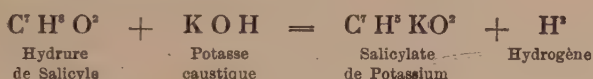
Les chimistes d'une part, les cliniciens d'autre part vont s'emparer de la salicine, et parallèlement les travaux commencent, pour aboutir à cette acquisition qui sera définie magistralement par GERMAIN SÉE en 1877, et qui fera du salicylate de soude le remède spécifique du rhumatisme articulaire aigu.

C'est cette double évolution qu'il nous faut suivre maintenant, en nous attachant aux pas des chimistes et à ceux des cliniciens.



En 1836, PAGENSTECKER, pharmacien à Berne, décrit un procédé synthétique de fabrication de la salicine. Puis il trouve dans les fleurs de la reine-des-prés de l'hydrure de salicyle; ce qui n'est pas étonnant, car si l'on traite la salicine par l'acide sulfurique et le bichromate de potasse, à la distillation la salicine est transformée en acide salicyleux ou hydrure de salicyle, soit en « essence de reine-des-prés ».

En 1838, PIRIA, de l'Université de Pavie, élève d'un maître illustre : M. DUMAS, dans le laboratoire duquel il travaille en même temps que HENRI SAINTE-CLAIRE-DEVILLE et CAHOURS, obtient lui aussi d'abord la salicine dans le suc de certaines plantes, dont la reine-des-prés (*Spira Ulmaria*, Rosacées). Puis il découvre l'acide salicylique en fondant l'hydrure de salicyle avec de la potasse caustique, en vertu de la réaction suivante :



On traite ce sel par l'acide chlorhydrique : l'acide salicylique obtenu est un acide-phénol; il s'écrit :



C'est en somme un acide semblable à l'acide benzoïque, à ceci près qu'un des hydrogènes est remplacé par un oxhydrile à fonction phénolique. C'est pourquoi il porte aussi le nom d'orthoxybenzoïque.

Ce produit a cependant le défaut d'être d'un prix prodigieusement élevé, et il reste à l'état de curiosité de laboratoire.

En 1844, GERHARDT et CAHOURS, chimistes français, reconnaissent que l'huile essentielle de *Gaultheria procumbens* ou *Essence de Wintergreen* se compose presque en totalité d'éther méthylsalicylique, c'est-à-dire d'acide salicylique dont un atome d'hydrogène du carboxyle a été remplacé par un groupe méthyle.

La *Gaultheria procumbens* est une plante de la famille des Ericinées, très commune dans tout le nord de l'Amérique, mais aussi répandue dans tous les pays; les Anglais l'appelaient *Winter green* (verte l'hiver) ou *Partridge berry*

(baie du perdreau, parce que les perdrix sont très friandes de ces grains, qui communiqueraient à leur chair un goût aromatique et parfumé); les Allemands lui donnaient le nom de *Kanadischer Thee*.

On peut donc maintenant retirer à bon compte l'acide salicylique du salicylate de méthyle.

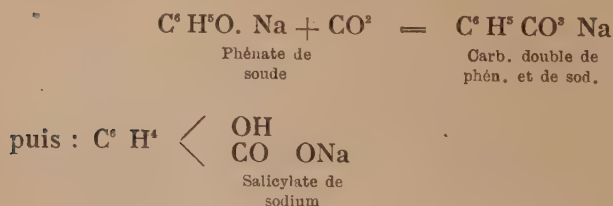
« On fait bouillir l'huile de *Gaultheria* avec la potasse caustique, aussi longtemps qu'il se dégage de l'esprit de bois; il se forme du salicylate de potassium qu'on décompose par un excès d'acide chlorhydrique.

L'acide salicylique se sépare; on le purifie par distillation dans l'eau bouillante; il reste du chlorhydrate de potassium. » (*Annales de Chimie et de Physique*, t. X et XIII.)

Les procédés de préparation de l'acide salicylique se succèdent ensuite : DELALANDE l'obtient par fusion de la coumarine et l'acide coumarique avec la potasse; GERLAND, en soumettant l'acide anthranilique à l'action de l'acide azoteux; VOGT, en fondant avec de la potasse, le sel de potassium et l'acide conjugué par le toluène monochloré et l'acide sulfurique. Il prend encore naissance dans un grand nombre de réactions en chauffant à 220 degrés le benzoate de cuivre; en mélangeant molécules égales d'éther chloroxy-carbonique et d'acide phénique, puis en enlevant le chlore par le sodium; on a un mélange d'acide éthylphénylcarbonique et d'éther salicylique.

En 1868 enfin, KOLBE et LAUTEMANN découvrent que le phénol, traité par le sodium et l'acide carbonique, se transforme en salicylate de soude; ils réalisent la *synthèse de l'acide salicylique* et donnent un procédé pour le préparer en quantité considérable et à des prix abordables.

Ce procédé consiste à traiter le phénol sodé par un courant d'acide carbonique; ce dernier, en agissant sur le phénate de soude, remplace une partie du phénol (qui s'échappe par distillation) et se combine moléculairement au phénate basique de soude pour former le salicylate de soude, que l'on décompose ensuite par un acide :



Voici donc l'acide salicylique et le salicylate de soude devenus des produits commerciaux, relativement faciles à

obtenir et à livrer en quantités suffisantes pour les besoins thérapeutiques.

*
**

Mais l'on s'aperçut rapidement que leur emploi n'est pas sans inconvénients. L'*acide salicylique* préparé par synthèse renferme presque toujours une quantité plus ou moins grande d'acides homologues supérieurs, ainsi que des produits de réactions secondaires : acide créosotique, acide paraoxybenzoïque, acide oxyisophtalique; on trouve encore des sels de fer et divers produits d'oxydation des phénols.

Parmi ces composés il y a des substances qui peuvent donner lieu à des accidents graves. En 1874, un auteur anglais, CHARTERIS, montre combien est différente la toxicité de l'acide salicylique, préparé à l'aide de produits naturels et celle de l'acide salicylique artificiel, insuffisamment purifié.

Dans ses expériences, il provoque la mort de lapins avec des doses de produits artificiels, qui sont au contraire bien supportées s'il s'agit de produits naturels.

Voici quelques-uns des résultats qu'il obtient :

En faisant des injections sous-cutanées à un animal, avec 2 grammes de salicine extraite de l'écorce de saule, il n'obtient qu'un abaissement de température d'environ 1 degré; avec 0 gr. 70 d'acide salicylique provenant de cette salicine, il ne détermine également qu'un léger abaissement de la température. Le salicylate de soude, enfin, préparé à l'aide de cet acide salicylique et injecté à la dose de 2 grammes, ne provoque, en plus d'un abaissement de température, qu'un peu de prostration.

Par contre, avec les produits artificiels préparés par synthèse, une injection de 0 gr. 70 d'acide salicylique entraîne la paralysie des fléchisseurs et la mort au milieu de convulsions violentes. Le salicylate de soude, préparé au moyen de cet acide salicylique de synthèse, donne, à la dose de 0 gr. 50, des mouvements de manège très accentués, accompagnés de dépression profonde; à la dose de 1 gr. 20 une perte complète des mouvements suivie de mort rapide.

La toxicité provenait, il n'y a pas de doute, de l'*impureté* des produits; et les faits cliniques ne vont pas tarder à confirmer la nécessité de l'emploi d'un sel *idéalement pur*, que les praticiens réclament impérieusement. L'acide salicylique, qui est seul employé au début, est d'ailleurs assez rapidement abandonné au profit du salicylate de soude; G. SÉE le trouve âcre et peu soluble; « la poudre employée, si elle n'est pas bien enveloppée, dit-il, peut produire en adhérant à la muqueuse des érosions du pharynx ou de

l'œsophage; on a même signalé de petites hémorragies provenant de cet organe (WOLFBERG); plusieurs fois on a trouvé à l'autopsie des ulcérations stomacales (GOLDSTAMMER). »

Le *salicylate de soude* devient le médicament d'usage courant; mais il hérite, si l'on peut dire, les tares de l'acide salicylique, et dans leur hâte de fournir aux pharmaciens un médicament dont la vogue est si notoire, les usines de produits chimiques délivrent du salicylate dans lequel on décèle de sérieuses imperfections :

a) Présence d'impuretés de l'acide salicylique; le salicylate se colore à l'air et devient toxique;

b) Acidité trop grande par excès d'acide salicylique, maintenu à dessein par certains fabricants pour avoir un produit très blanc et ne se colorant pas à la longue.

En France, les premiers échantillons de sels, arrivés d'Allemagne, font l'objet d'une étude minutieuse et c'est, notamment à la demande de VULPIAN, que son élève, EM. CLIN, Docteur en médecine et Pharmacien, ancien Interne en médecine et en pharmacie des Hôpitaux de Paris, est l'un des premiers à réaliser un sel pur et à rechercher la forme la plus facilement absorbable et la plus tolérable par l'organisme.

*
**

Un élément important est, en effet, également apparu à l'esprit des expérimentateurs : quelle est la tolérance du salicylate de soude par l'organisme ?

En 1855, BERTAGNINI, médecin italien, publie un mémoire où il mentionne des bourdonnements d'oreilles sous l'influence de l'acide salicylique. Puis ce n'est que vers 1875 que les premières études expérimentales sur l'action physiologique de l'acide salicylique et de ses composés sont faites en Allemagne, en Angleterre, en France.

En 1875, FESER et FRIEDBERG publient un premier travail important sur la *toxicité* du salicylate de soude; ils arrivent aux conclusions suivantes :

« 1°) L'administration prolongée de petites doses n'a pas d'effets toxiques;

2°) Le développement des ferments de la salive et du suc gastrique n'est pas entravé tant que la dose est faible;

3°) Les herbivores supportent plus que les carnassiers;

4°) Chez les chiens, 1 gr. d'acide par 5 kgr. produit de l'empoisonnement, des troubles musculaires et respiratoires;

5°) Le salicylate de soude est un poison;

6°) La mort a lieu par paralysie des voies respiratoires. »

Premières acquisitions intéressantes, mais aussi premières notions propres à jeter le trouble dans l'esprit des cliniciens.

En 1876, toujours en Allemagne, KOEHLER donne le résultat d'importantes études expérimentales : « lorsqu'on injecte dans la veine jugulaire d'un chien ou d'un lapin une solution d'acide salicylique pur, on observe un abaissement de pression qui est proportionné à la dose ingérée. Si, en même temps, on étudie les qualités propres du pouls, on voit que cet abaissement concorde avec un ralentissement du pouls; les mêmes effets sont observés, même après la section des nerfs pneumogastriques ou de la moelle; ce qui semble indiquer qu'il y aurait là une action spéciale et directe de l'acide sur le cœur et sur l'appareil ganglionnaire. Avec le salicylate de soude, les résultats sont absolument identiques.

Si on porte l'acide salicylique directement dans l'estomac, pas d'action sur le pouls; on note seulement un ralentissement de la respiration. Par contre, le salicylate de soude produit des phénomènes identiques à ceux que l'on a observés lors de l'injection dans la veine jugulaire. D'où les incidents observés au cours de l'absorption du salicylate de soude par le tube digestif. »

En France, la communication de G. SÉE, sur laquelle nous aurons longuement l'occasion de revenir, résume en 1877 les observations faites et les idées sur ce qu'il appelle le *salicylisme*. Il étudie les phénomènes que l'on observe : 1°) sur les organes digestifs; 2°) sur le système nerveux sensoriel; 3°) sur le système nerveux central; 4°) sur le cœur, le pouls, la respiration, la température; 5°) sur les organes et les liquides de l'élimination, particulièrement sur les reins et les urines; 6°) sur le sang.

Il conclut en pensant que les accidents observés ne peuvent être provoqués que par des doses massives et mal administrées, et par des produits contenant des impuretés.

Parmi les différents chapitres de sa communication, qui demeure l'un des grands événements de l'histoire du salicylate de soude, G. SÉE insiste sur l'élimination de l'acide salicylique et du salicylate par les urines. C'est qu'un facteur important de la toxicité de l'acide salicylique paraît résider dans la rapidité plus ou moins grande de son élimination totale; or, normalement, le rein est à peu près seul chargé de celle-ci, et ce n'est qu'en cas de déficience

du filtre rénal que le foie devient l'émonctoire le plus important de l'acide salicylique.

G. SÉE montre que l'élimination par le rein est variable de 24 à 48 heures; il rapporte le cas d'un typhique qui éliminait encore du salicyle six jours après l'ingestion; mais le début de cette élimination est rapide, d'où la nécessité du partage de la dose quotidienne en petites doses fréquentes. Il insiste sur la contre-indication absolue présentée par les lésions rénales et conseille d'examiner toujours les urines avant de commencer le traitement.

Dans une intéressante communication à la Société de Thérapeutique, en 1928, LESNÉ, Mme ARDOIN-LINossier et BEAUFILS précisent d'ailleurs d'une façon définitive les lois de l'élimination : elle est en moyenne de 25 heures après instillation rectale; de 28 heures après administration buccale, de 34 heures après injection intraveineuse. Le maximum d'élimination apparaît vers la 4^e heure après l'ingestion, vers la 6^e heure après l'injection intraveineuse et vers la 11^e après l'injection intra-rectale.

Nous avons voulu insister tout d'abord sur certains inconvénients que pouvaient faire apparaître l'emploi du salicylate de soude, et qui relevaient des deux causes principales : impuretés chimiques et lésions rénales, parce que l'introduction de ce médicament dans la pratique courante trouva — comme tout ce qui est nouveau — des adversaires et des détracteurs, tous impressionnés par la publication d'accidents que l'on devait savoir, plus tard, imputables à de mauvais produits et à une mauvaise technique.

Dans une Thèse, soutenue en 1878, par un certain M. DIXNEUF sur les « *Inconvénients, dangers et accidents de la médication salicylée* », l'auteur recueille tous les accidents qui ont pu être observés, exagérant volontiers les faits malheureux. Cependant, trouvant sans doute le titre de sa thèse un peu provocateur, il a soin de dire, dès sa préface, qu'il présente moins un travail de polémique que de saine observation.

Au point de vue de l'appareil digestif, M. DIXNEUF affirme que les nausées et vomissements ne manquent jamais, et il s'abrite pour dire cela derrière les expériences de BOCHFONTAINE et CHARBERT; il est vrai que les expérimentateurs ont communiqué à l'Académie des Sciences une observation de vomissements incoercibles pendant trois jours; mais ils ont soin d'ajouter que la dose de médicament était exagérée.

Il signale les cas de diarrhée alternant avec la constipation observés par GUBLER, Professeur de thérapeutique à la Faculté et qui, prenant à partie G. SÉE, annonçait qu'il

pourrait accuser sévèrement la médication : « Il n'aurait qu'à citer les nombreux cas de morts enregistrés par la plupart des médecins des hôpitaux. » Mais aucun de ces faits malheureux ne put jamais être rendu public, sauf un : celui d'une femme morte en 24 heures, « dans un hôpital de Paris », avec des symptômes de gastro-entérite très violente et à l'autopsie de laquelle on trouve des érosions gastriques. Mais la malade avait pris 12 grammes d'acide salicylique, et sous quelle forme ?

En ce qui concerne l'appareil circulatoire, M. DIXNEUF rapporte une observation publiée par le Dr WATTELET, dans le *Bulletin de Thérapeutique* : elle a trait à un cas de rhumatisme articulaire aigu, qui, après 12 jours de traitement par le salicylate de soude à la dose de 8 grammes, s'est terminé par oblitération artérielle du membre inférieur droit et du bras gauche, et par gangrène de la jambe; le malade avait une endocardite.

Les accidents urinaires sont tous caractérisés par l'apparition d'albumine, en quantité assez considérable, chez des rhumatisants au cours de crises aiguës; M. DIXNEUF incrimine le salicylate de soude.

De même pour les accidents cérébraux, relatés par EMPIS et JACCOUD (*Acad. de Médecine*, juillet 1877) et surtout une observation publiée en Allemagne et qui avait beaucoup frappé les esprits. Le fait est arrivé à Pigeslad-Tekarski, dans le duché de Posen, d'après le *Centralblatt*. Il s'agit d'un homme atteint de rhumatisme dans le genou et le cou-de-pied du côté gauche; on lui administre six paquets d'acide salicylique de 0,75 chacun. Après le cinquième, il eut de violents maux de tête et des vomissements, durant toute la nuit; le matin, il perdit connaissance et succomba quarante heures après. Il n'y eut pas d'autopsie.

C'est là un véritable empoisonnement, dit le journal allemand; mais il ajoute que, bientôt après, on reconnut que « l'acide employé était vieux et avait subi des altérations chimiques ».

*
**

Nous avons choisi la Thèse de M. DIXNEUF au milieu de travaux et articles publiés aux alentours des années 1877-78, parce qu'elle est assez démonstrative de l'état d'esprit; toute médication nouvelle suscite les critiques comme les enthousiasmes. Nous retrouverons le reflet de ces mêmes sentiments quand nous étudierons plus loin l'évolution des idées sur l'action thérapeutique du salicylate. Mais une fois de plus, notons ce principe essentiel qui

domine l'histoire du salicylate de soude : la tolérance par l'organisme est fonction de la pureté chimique du sel, comme l'action thérapeutique sera fonction du mode d'administration.

*
**

Il ne nous est pas possible de suivre les travaux innombrables qui furent faits, dans le domaine de la physiologie, sur l'acide salicylique et le salicylate de soude. Avec des produits chimiquement parfaits, les auteurs définirent d'une façon précise *le cycle de transformation* du salicylate dans l'organisme et son action sur les différents organes.

On trouvera dans la Thèse de E. PICHON (1924) une étude assez complète sur le « *Salicyle dans l'organisme humain* » ; les principaux travaux, depuis 1875 jusqu'à l'époque actuelle, y sont mentionnés et soigneusement analysés. Une revue générale également intéressante sera utilement consultée dans la Thèse de J. CLAUZET (1933).

Enfin, la lecture des magistrales leçons de pharmacodynamie et de matière médicale de G. POUCHET fournira toujours une riche documentation, qui est et demeurera classique.

Les théories aboutissaient toutes jusqu'à ces dernières années à cette conclusion : introduit dans l'organisme, le salicylate de soude s'y décompose en acide salicylique toutes les fois qu'il y trouve un élément acide et surtout avec l'anhydride carbonique sous une faible pression. CAUSSADE et CHARPY, pouvaient donc dire : « le salicylate de soude constitue le mode d'administration intense de l'acide salicylique le mieux toléré par l'organisme ».

Le salicylate de soude subirait, en effet, dans l'organisme diverses transformations : d'abord dans l'estomac, sous l'action de l'acide chlorhydrique, il se décomposerait et l'acide salicylique serait mis en liberté ; c'est ce dernier qui serait absorbé par la muqueuse, passerait dans le sang où il serait de nouveau transformé en salicylate de soude et de potasse par les carbonates et phosphates alcalins du sérum. L'acide salicylique traverserait donc la circulation à l'état de sel alcalin. Mais, pour BINZ, il existerait dans le sang une petite proportion d'acide salicylique à l'état libre, ce qui proviendrait de l'action de l'acide carbonique sur le salicylate. EWALD apporte un argument à cette théorie en démontrant que la tension de l'acide carbonique est trois fois plus grande chez un rhumatisant : cette augmentation proviendrait de l'inflammation des tissus.

Par ailleurs les travaux modernes de CHABANIER ont montré la possibilité d'union du salicylate aux matières

protéiques, et pour lui, l'action thérapeutique ne serait pas due à l'acide salicylique, mais à « l'ion salicyle », élément commun des molécules des divers composés salicylés, qui serait le véritable agent thérapeutique spécifique du rhumatisme.

H. VINCENT a, dans sa communication à l'Académie de Médecine en 1928, affirmé encore cette action qui donnerait au salicylate de soude des propriétés antitoxiques et antimicrobiennes.

Partant du principe que les combinaisons sodiques de certains acides neutralisent *in vitro* les toxines microbiennes les plus actives, parce que les savons, qui sont des colloïdes, forment avec les toxines — et par adsorption — ce qu'il a appelé les « cryptotoxines », H. VINCENT a obtenu l'inactivation d'une toxine tétanique par un contact de 2 à 3 jours avec une solution saturée (à 1 gramme pour 1 c.c. d'eau) de salicylate de soude. Il a constaté le même pouvoir antitoxique du salicylate de soude envers la toxine du *B. coli*, celles du *B. oedematiens*, du *Vibron septique*. Dans tous les phénomènes de neutralisation des toxines microbiennes, « le salicylate de sodium agit par son ion salicylique; c'est ce dernier qui se fixe sur l'élément toxique. »

L'ionothérapie confirme par ailleurs expérimentalement l'activité thérapeutique de « l'ion salicyle »; on sait comment cette méthode permet d'utiliser le courant électrique pour faire pénétrer dans l'organisme, qui n'est en somme qu'un assemblage de minuscules cuves électrolytiques (les cellules), les agents médicamenteux et de les fixer sur une région déterminée.

L'activité à faibles doses des médicaments introduits par voie ionique est un fait singulier (DELHERM, LAQUERRIÈRE, BOURGUIGNON, GIDON); d'autre part, fait particulièrement intéressant pour le salicylate de soude, les molécules dissociées, les « ions », ainsi introduits ont toujours une élimination urinaire retardée.

L'ion salicylé trouve ses applications dans les états douloureux articulaires, myalgiques ou névritiques d'origine arthritique, rhumatismale ou goutteuse; l'action sur l'état douloureux paraît être intense et immédiate; mais à condition, ici encore, et LAQUERRIÈRE insiste sur ce point, que la substance utilisée soit rigoureusement pure, et dépourvue « d'ions parasites », ceux-ci étant en général plus mobiles que ceux du médicament, et risquant d'être les seuls à véhiculer le courant.

CHAPITRE II

EVOLUTION DE LA MÉDICATION SALICYLÉE

F. BEZANÇON et M.-P. WEIL ont écrit en 1926 : « C'est en partant d'une triple erreur que MACLAGAN, en 1874, a extrait de la feuille de saule, qui pousse au bord des rivières, la salicine, qu'il reconnaît être aussitôt le spécifique recherché contre le rhumatisme. Il croyait, en effet :

1°) Qu'il existe une analogie entre le rhumatisme et la malaria, à cause des transpirations profuses;

2°) Que de même que le quinquina se développe dans les régions palustres, une plante doit croître dans les régions à rhumatisme, susceptible de guérir cette maladie;

3°) Que les douleurs engendrées par l'humidité sont de même nature que le rhumatisme articulaire aigu. »

Voilà, résumé en quelques lignes, un raccourci du début de l'histoire de la thérapeutique par le salicylate. Nous savons que ce n'est pas MACLAGAN qui découvrit le premier la salicine, mais il fut le premier à entrevoir le rôle que la médication salicylée allait jouer dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu, en partant des seules actions, alors connues, des produits salicylés : l'action antiseptique et l'action antipyrétique.

*
**

En 1872, TICHBORNE signale en effet les *propriétés antiseptiques* de l'acide salicylique et présente ce dernier à la *Société Médicale de Dublin* à titre de désinfectant chez les varioleux. En 1873, les premiers travaux de KOLBE traitent de ces propriétés et recommandent le produit aux industriels; il rappelle que depuis longtemps les corroyeurs

utilisent cette action dans l'essence de *Gaulthérie*, qu'ils emploient dans le tannage des cuirs. Cette essence chauffée sur de la potasse hydratée donne naissance à de l'acide salicylique, que sa formule montre être un composé d'acide phénique et d'acide carbonique.

Puis MULLER, de Breslau, fait l'étude comparative du phénol et de l'acide salicylique comme substances anti-fermentescibles et il montre que l'acide salicylique agit plus énergiquement que le phénol dans certaines circonstances, par exemple en ce qui concerne l'action de la pepsine, de la diastase salivaire, du ferment glycogénique du foie. NEUBAUER étudie l'action sur les moisissures, et c'est lui qui a la « malencontreuse idée » (POUCHET) de préconiser l'emploi de l'acide salicylique pour la conservation des aliments et des boissons.

La parenté chimique de l'acide salicylique avec l'acide phénique engage à l'appliquer dans le traitement des plaies. THIERSCH propose de le substituer à l'acide phénique dans la méthode de LISTER; dans un volumineux mémoire publié en 1875, il expose les résultats obtenus à l'hôpital Saint-Jacob, de Leipzig; il n'enregistre que des succès. « Je considère, dit-il à la page 719 de son mémoire, l'action des bandages salicylés aussi certaine que celle des bandages phéniqués de LISTER. De plus, l'acide salicylique possède deux avantages : il irrite moins et n'est pas volatil. On peut donc l'incorporer au bandage, et laisser ce dernier en place plus longtemps que s'il était phéniqué sans compromettre le succès. Il est inodore; cette considération le recommandera aussi auprès de beaucoup de personnes. »

Des essais sont également tentés avec succès aux cliniques de Dresde, Breslau, Berlin, Munich, Rosback, Pétersbourg. On expérimente l'acide salicylique et le salicylate de soude.

CREDÉ (1875) substitue l'acide salicylique à l'acide phénique dans le traitement des affections utérines ou chirurgicales en utilisant une solution à 1/300° ou à 1/900°, ou bien d'acide salicylique en poudre additionné de 5 fois son poids d'amidon, ou bien d'ouate imbibée d'acide salicylique et oxalique.

BERTHOLD, de Dresde, s'en sert dans la stomatite catarrhale, contre le muguet. En quelques jours, affirme-t-il, la surface de la muqueuse devient parfaitement nette.

ANTONIO FIENGA le prescrit dans la blennorragie et BONAVENTURA CELLI le considère comme précieux dans le catarrhe vésical, la pyélite calculeuse, le catarrhe vaginal.

En France, GUÉNEAU DE MUSSY (*Journal de Thérapeutique* du 25 mars 1877) voit l'acide salicylique agir à mer-

veille comme topique dans un cas d'anthrax; la plaie était blafarde, avait mauvais aspect; il a pansé avec la solution suivante :

Décocté de pavots.....	400 grammes
Alcool.	40 —
Acide salicylique.....	2 —

et 24 heures après, elle se détergea et prit un bon aspect.

MOIZARD (*Gazette des Hôpitaux*, 10 février 1877) se loue de l'acide salicylique, comme topique et modificateur antiseptique dans la diphthérie. WAGNER, STEINITZ l'emploient *per os*, dans la maladie de Bretonneau. BERGERON se sert, pour exercer une action topique énergique, d'une solution à 1/25°; une solution à 1/50° suffit pour laver les cavités fétides, et au 1/1000° pour les lavages antiseptiques ordinaires.

Les applications industrielles elles-mêmes sont nombreuses, et SCHLUMBERGER « seul concessionnaire pour la France, l'Espagne et le Portugal, du brevet KOLBE et HEYDEN », c'est-à-dire à peu près seul fabricant vers 1876-1878 de l'acide salicylique et du salicylate de soude, n'hésite pas à déclarer dans une brochure qui fut très répandue à cette époque que « l'acide salicylique est le plus rationnel des antiseptiques; il assainit tout ce qu'il touche, détruisant toute espèce de germes malsains. Outre cette qualité si précieuse qu'il possède de préserver de la corruption les aliments et les boissons, il a été reconnu que la présence, même à des doses infinitésimales, de l'acide salicylique, absorbé dans les organismes avec les aliments, contribue puissamment à écarter les germes de bien des maladies contagieuses, des fièvres et des affections épidémiques, à condition, nécessairement que l'acide salicylique présente toutes les garanties désirables. »

Et l'on peut lire un long travail de cet auteur sur l'utilité de l'acide salicylique sur la conservation des bières, des vins, des légumes, des viandes, du beurre, du lait, etc.

Malheureusement, l'expérimentation quotidienne montre rapidement que les doses qu'il est nécessaire d'ajouter aux substances, dont on veut empêcher la putréfaction ou l'envahissement par les bactéries, sont parfois extrêmement élevées. Les expériences de BUCHOLTZ sur l'acide salicylique, celles de BINZ sur le salicylate de soude sont confirmatives : les petites doses sont insuffisantes et l'existence d'un milieu acide est nécessaire. On conçoit le danger pour l'organisme, et notamment pour l'épithélium rénal, si l'action antiseptique

tique recherchée entraîne l'utilisation de doses trop fortes en milieu irritant.

Si donc, comme MOIZARD le reconnaît lui-même dans sa Thèse, l'acide salicylique a une action antiseptique topique utile, son action interne est nulle aux doses non dangereuses.

G. SÉE consacre d'ailleurs un chapitre de sa communication de 1877 à la réfutation de l'emploi de l'acide salicylique comme antiseptique dans le traitement « des maladies septiques, infectieuses, miasmatiques, virulentes, ou celles qui sont dues à des ferments, à des bactéries ». Il rappelle que ZURDLINGER a fait de la septicémie artificielle en injectant sous la peau des chiens et des lapins du pus sain ou dilué dans une solution de chlorure de sodium; la fièvre septique s'étant développée, il fit prendre aux animaux l'acide salicylique et n'obtint aucun effet; il est vrai que les doses d'acide étaient beaucoup trop faibles.

L'infection purulente, produite artificiellement par FERER et FRIEDBERGER, et traitée à des doses plus élevées d'acide salicylique, ne subit aucune modification.

Et s'attaquant à l'action de l'acide salicylique sur la diphthérie, question qui a soulevé de violentes discussions, G. SÉE après avoir étudié les expériences de WAGNER (1875), STEINITZ (1876), SCHULTZE, sur cette « maladie éminemment contagieuse, dont le germe est encore inconnu, mais dans laquelle on a fait jouer un rôle considérable à l'action de certains parasites qu'on a constatés sur les muqueuses pharyngo-laryngées, et qui, à ce titre devait tenter les partisans de l'acide salicylique — et c'est en effet dans cette maladie que les expériences ont été faites avec le plus de confiance », — conclut que seule l'action *locale* du médicament a pu jouer un certain rôle dans la guérison, mais qu'il est loin d'être convaincu de l'utilité du salicylate comme moyen interne de traitement dans la diphthérie.

Toute cette controverse n'a plus qu'un intérêt rétrospectif.

Signalons vers 1875 l'emploi de l'acide salicylique comme antiseptique dans le diabète, maladie zymotique, « dont la cause pour certains médecins réside dans le développement d'un ferment spécial » (G. SÉE). EBSTEIN (de Goettingue), MULLER, SPIELLMANN et KIEN rapportent des améliorations notables; HERRENSCHMIDT n'a aucun résultat et G. SÉE conclut encore à l'inefficacité de la médication.

De tous les emplois antiseptiques des composés salicylés n'ont subsisté que ceux où l'on utilise leur excrétion (E. PICHON) : « Il ne semble pas qu'on doive attendre d'eux une action proprement antiseptique, mais ils reprennent

leur valeur dès qu'ils sortent du milieu intérieur. On sait que le salicylate de soude est un bon cholagogue, parce qu'un bon désinfectant biliaire. »

HANZLIK et WETZEL (1919) pensent que le salicylate de méthyle peut être utilisé comme antiseptique urinaire; d'ailleurs on l'a employé autrefois dans la gravelle où G. SÉE le tient comme un adjuvant de l'excrétion de l'acide urique.

« Les propriétés antiseptiques de l'acide salicylique, dit encore G. SÉE, vraies en tant que désinfectant externe, hypothétiques en tant que moyen zymotique interne, durent naturellement conduire les expérimentateurs à étendre l'usage de cette médication aux maladies qui présentaient à la fois le caractère spécifique et l'élément fébrile. »

*
**

L'acide salicylique avait d'ailleurs été employé comme fébrifuge depuis longtemps en Angleterre, dans les Etats-Unis de l'Amérique du Nord, en Allemagne et en Italie.

Au cours d'expériences sur les propriétés antiseptiques de cet acide, FURBRINGER (1875) a l'attention attirée sur ses *propriétés antipyrétiques*. Il démontre que lorsqu'on détermine chez l'animal une élévation artificielle de température, par injection de pus ou de produits septiques, l'ingestion ou l'injection hypodermique, ou l'injection veineuse déterminent rapidement un abaissement de température supérieur, selon lui, à celui qu'on pouvait obtenir avec les autres substances réputées antipyrétiques. Il démontre également ce fait que l'acide salicylique n'exerce aucune action sur la température de l'homme sain ou des animaux à l'état normal, et que l'action antipyrétique est « corollaire de l'action antifermentescible, puisque ce n'est que dans les affections zymotiques que l'on peut déterminer un abaissement de température. »

Buss, de Saint-Gall (1876) annonce qu'on possède en l'acide salicylique le plus puissant de tous les antipyrétiques, comparable à la quinine. Sous son influence, une véritable période d'engouement (*Salicylsäure enthaesiasmus*) se produit en Allemagne où l'acide salicylique est appelé « la quinine des pauvres ».

On l'essaie dans toutes les affections fébriles :

dans les *fièvres éruptives* et notamment dans la *variole*, où SCHWIMMER l'ayant prescrit à doses fractionnées dans 75 cas, obtint 55 guérisons;

dans les *fièvres intermittentes* « pour neutraliser le

miasme et enrayer le mouvement fébrile ». PEL, à la clinique de ROSENTEIN (à Leyde), SENATOR, FISCHER, HILLER, obtiennent des résultats variés et les succès sont contestables. G. SÉE n'a de résultats appréciables qu'en associant l'acide salicylique à la quinine et en faisant préparer par GÉBERT, pharmacien en chef de l'Hôtel-Dieu, du salicylate de quinine;

dans la *fièvre typhoïde*, sur laquelle, en 1875 et 1876, les essais sont nombreux, notamment au cours d'une épidémie à Berlin, en 1875, où RIESS prescrit le salicylate de soude à 260 typhiques. Bien qu'il y eut une mortalité considérable de 24 0/0 par le traitement, la température n'en était pas moins abaissée de 1, 2 et même 3 degrés. « Cette réfrigération continuait souvent jusqu'à la mort, ajoute G. SÉE. Le malade mourait guéri de sa fièvre typhoïde; mais le plus ordinairement, la réfrigération s'effaçait au bout de quelques heures, excepté dans les cas très bénins. »

D'ailleurs les auteurs qui, comme EWALD à Berlin, MOELI à Rostock, GUÉNEAU DE MUSSY, JACCOUD et OULMONT à Paris expérimentent cette méthode, demeurent sceptiques sur son action antipyrétique.

Que reste-t-il de ces propriétés purement antipyrétiques de l'acide salicylique et du salicylate de soude ? POUCHET nous dit : « qu'elles sont des plus incertaines et qu'on ne peut les obtenir qu'au prix de manifestations toujours dangereuses, quelquefois mortelles. »



Mais si les espoirs fondés sur l'action antiseptique et antipyrétique des médicaments salicylés doivent aboutir à des désillusions, à mesure que les observations se font plus nombreuses et plus précises, il faut se féliciter de l'enthousiasme du début, car c'est lui qui permet de définir l'action de premier plan de la médication salicylée, et notamment du salicylate de soude; nous voulons parler de l'*action spécifique ou spéciale* (pour atténuer le terme de spécifique encore sujet à discussion), *sur le rhumatisme articulaire aigu*.

« Dans une maladie où l'élément fébrile est le plus souvent prédominant, dit G. SÉE au cours de sa célèbre communication dans laquelle l'étude de l'action du salicylate sur le rhumatisme articulaire est le point culminant, il était naturel d'essayer un agent qui passait pour un antipyrétique énergique... »

Dans une thèse, soutenue devant la Faculté de Paris

en 1877, A.-J.-B. ANGER, élève de DUJARDIN-BEAUMETZ, alors Médecin de l'hôpital Saint-Antoine, montre bien encore l'état d'esprit des premiers expérimentateurs : « De la propriété tonique et fébrifuge reconnue dans le saule à soupçonner son action antirhumatismale, il n'y a qu'un pas, puisque la fièvre rhumatismale est avec les douleurs vives et lancinantes le symptôme qui domine le processus morbide chez les rhumatisants. Tant il est vrai que la nature prévoyante, ainsi que l'a si bien observé le D^r MACLAGAN, place toujours le remède à côté du mal ! Les marécages engendrent fièvres et rhumatismes : c'est dans les marécages que poussent toutes les espèces de saules, de même que les variétés de cinchona dans les pays fiévreux intertropicaux. »

Et l'auteur raconte une observation personnelle qu'il a faite en 1871 au Canada et qui sert d'illustration à sa théorie simpliste :

« J'avais accompagné le D^r CHEVREFILS, de Somerset, dans une visite qu'il faisait à Madame Mignot, habitant sur le bord de la rivière de Bécancour, comté de Mégante, province de Québec. Cette dame, jeune encore, souffrait cruellement d'un rhumatisme polyarticulaire, siégeant dans l'articulation humérale, le poignet, le genou et l'articulation tibio-tarsienne.

Le D^r CHEVREFILS prescrivit le sulfate de quinine, dont il laissa une assez forte provision et des frictions avec un liniment belladonné. A quelque temps de là nous eûmes occasion de revenir à Bécancour et comme nous allions prendre des nouvelles de la malade, nous trouvâmes Madame Mignot en train de surveiller ses lessiveuses; elle nous déclara qu'elle se trouvait parfaitement guérie, grâce aux soins d'un vieil habitant qui lui avait prescrit de prendre chaque jour, matin et soir, une chopine d'une forte décoction de pousses de saule, deux tiers, et de bourgeons de sapinette du Canada, un tiers. N'est-ce pas vraiment merveilleux que chez les peuplades sauvages et les populations demi-civilisées, qui sont la plupart du temps privées des secours d'une médecine éclairée, la nature ait fait naître, ainsi que chez les animaux, une sorte d'instinct particulier pour deviner les vertus curatives des végétaux ? »

Un fait du même ordre est rapporté par E. MONIER, dans sa Thèse également soutenue devant la Faculté de Paris, le 8 mars 1877; il s'agit d'une lettre adressée par un médecin militaire de l'Armée anglaise au D^r FRÉDÉRIC ENSOR : « Une fermière hollandaise des bords du fleuve Orange, perclue de rhumatismes, reçut les soins du médecin en question et quelques semaines plus tard, vint fort

ingambe annoncer à ce médecin qu'elle devait son salut non à l'ordonnance magistrale, mais à la prescription d'un vieux berger hottentot qui lui avait commandé l'usage quotidien d'une forte décoction de jeunes pousses de saule. »

Il semble bien que ce soit MACLAGAN qui ait le premier, en 1874, administré un produit salicylé, et c'était la salicine, dans le rhumatisme articulaire aigu; il la prescrit à la dose de 1 à 2 grammes toutes les deux heures. Il est vite suivi par beaucoup de ses confrères anglais et pendant l'année 1876, de nombreuses communications paraissent dans les journaux médicaux britanniques. L'acide salicylique prend d'ailleurs rapidement la place à la salicine sous l'impulsion de DUFFEY, médecin à Mercer's Hospital, de BROADBENT (*The Lancet*, 22 avril 1876), de W. PAGE (*Brit. med. Journ.*, 4 nov. 1876). JACOB, par des observations recueillies à Leeds General Infirmary et publiées dans *Med. Times and Gaz.* du 30 septembre 1876, montre que seul l'acide salicylique a une activité manifeste dans le rhumatisme; mais ayant eu deux morts, malgré l'emploi de l'acide, dans des rhumatismes d'une gravité d'ailleurs exceptionnelle, il semble revenir à la salicine.

Par contre, à une séance de la *Société Médicale du Collège Royal d'Irlande*, en février 1877, MOORE déclare que l'acide salicylique est « un agent précieux et presque spécifique pour le rhumatisme articulaire aigu »; BROWN présente l'histoire de 109 cas de rhumatisme traités par l'acide salicylique, et il insiste sur le soulagement constant apporté chez ses malades par la médication et la diminution considérable des complications cardiaques (4,76 0/0 au lieu de 13,5 0/0 quand on n'usait que de la médication alcaline).

Dans la séance du 12 janvier 1877, de la *Société Clinique de Londres*, HERMANN-WEBER lit un mémoire basé sur des cas relatifs au « *traitement de la fièvre rhumatismale et d'autres affections fébriles par la salicine et les salicylés.* »

Cette communication soulève une vive discussion à laquelle prennent part CASAVY, POLLOCK, ROGERS, BROADBENT, ALTHAUS, WIPHAM, BROWN, LUTRO, DUFFIN. En fin de séance, Sir WILLIAM JENNER conclut par l'éloge de la médication nouvelle et il demande que l'on fasse de l'acide salicylique et de ses composés un essai consciencieux et impartial.

Cette séance fait grand bruit dans le monde médical et elle incite un jeune médecin français, le D^r EUGÈNE MONIER, à consacrer sa thèse inaugurale soutenue à Paris, le 8 mars 1877, sur « *Les résultats fournis par la médication salicylée en Angleterre dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu.* »

Si, au-delà de la Manche, les esprits sont passionnés par la nouvelle thérapeutique du rhumatisme articulaire aigu, un important courant d'opinion sur cette médication est aussi né en Allemagne.

En même temps que BUSS, en Suisse, RIESS, en Brandebourg, est frappé en 1875 des résultats remarquables qu'il obtient par le traitement salicylé dans la « maladie de Bouillaud » (*Berlin. Klin. Wochens.*, 50-51, 1875). STRICKER, qui travaille dans la clinique de TRAUBE, en 1876, a le mérite de proclamer la *spécificité du salicylate* comme remède du rhumatisme franc. Il publie dans le *Berliner Klin. Wochens.* trois articles; dans le premier il ose écrire : « L'acide salicylique, tout à fait indépendamment de son action antipyrétique, constitue peut-être un moyen de guérison radical du rhumatisme articulaire »; dans le troisième, il compare l'action du salicylé dans le rhumatisme franc à celle de la quinine dans la malaria, et il dit dans ses conclusions : « L'acide salicylique satisfait parfaitement aux espoirs qu'on doit mettre en lui; on ne pourra plus, pendant le traitement, et une fois prise à l'intérieur une dose déterminée de la drogue, voir apparaître de poussée nouvelle sur une articulation jusque-là indemne, ni d'inflammation secondaire sur quelque séreuse, endocarde en particulier. »

Cette notion de spécificité du salicylé n'est pas admise sans contestations; RIESS notamment répond à STRICKER; se basant sur 27 cas observés à l'Hôpital général de Berlin, il s'élève contre cette affirmation que l'acide salicylique est un spécifique certain du rhumatisme : il abaisse seulement la température et cet abaissement est en général suivi d'une amélioration dans les manifestations articulaires.

Cependant les médecins allemands s'occupent sérieusement de la thérapeutique salicylée dans le rhumatisme; les travaux, les communications sont innombrables; KATZ, WILDERBRANDT, STEINITZ, TEUFFELL, PUTNAM, SIEVEKING, etc., rapportent des observations démontrant les bons effets de l'emploi de l'acide salicylique.

SENATOR, qui s'est rangé à l'avis de MACLAGAN et a donné sa préférence à la salicine, pense néanmoins que « celle-ci ne doit son action curative qu'à sa conversion totale en acide salicylique dans l'économie, sous l'influence de certains ferments. »

En France, l'étude de la médication salicylée s'est, en même temps qu'à l'étranger, poursuivie dans les hôpitaux et dans les laboratoires, et si, jusqu'à présent, deux noms ont illustré l'histoire de cette médication : MACLAGAN, en Angleterre, introducteur du salicylé dans le rhumatisme, et STRICKER, en Allemagne, créateur de la notion de spéci-

ficité du salicyle, un troisième nom va s'inscrire dans les annales de cette importante révolution thérapeutique, c'est celui de GERMAIN SÉE.

C'est aux *Séances de l'Académie de Médecine* des 26 juin, 3 et 10 juillet 1877 qu'il présenta son fameux mémoire.

Avant cette communication, l'application de l'acide salicylique dans le traitement du rhumatisme avait été mise sérieusement à l'étude dans les hôpitaux, surtout au cours de l'année 1876 : GUÉNEAU DE MUSSY, à l'Hôtel-Dieu, puis HÉRARD (Hôtel-Dieu), DESNOS (Pitié), BUCQUOY (Cochin), LÉPINE (Hôpital temporaire), MARTINEAU (Charité), BOUCHARD (Bicêtre), etc...

Des articles documentés sont publiés dans les journaux médicaux, et parmi eux, ceux de HÉNOQUE, dans la *Gazette Hebdomadaire*, de PETIT, dans le *Bulletin général de Thérapeutique*, de SPILLMANN, dans les *Archives de Médecine*, de GARCIN (de Marseille), dans le *Journal de Thérapeutique*, de LABATUEL (de Toulon), dans le *Moniteur de Médecine*.

BROUARDEL, LASÈGUE et HARDY font, dans les sociétés savantes, des communications orales favorables au traitement.

A la Société des Hôpitaux (1877) de vives discussions s'élèvent entre LÉPINE, partisan du traitement, DUJARDIN-BEAUMETZ, d'une part et d'autre part E. BESNIER, qui doute, et DUMONT-PALLIER qui nie, « il est vrai, sans avoir expérimenté. » (G. SÉE.)

Enfin la voix de GERMAIN SÉE se fait entendre, avec autorité comme avec simplicité. Le commentateur des séances de l'Académie de Médecine, dans l'*Union Médicale* (N° du 30 août 1877) nous montre G. SÉE présentant sa « conférence ». — « Nous disons « conférence » et non discours, car la communication tient plus du laisser-aller et de la familiarité de la conférence que de la solennité du discours. D'ailleurs, G. SÉE ne vise pas au renom d'orateur; il parle simplement et aussi clairement qu'il le peut, négligeant — peut-être un peu trop — les artifices du langage et les ornements du discours. »

G. SÉE affirme d'abord sa préférence pour le *salicylate de soude* « dépourvu de toute saveur caustique et présentant une grande solubilité dans l'eau ». Nous avons signalé, dans notre premier chapitre les raisons qui lui font abandonner l'acide salicylique. Dorénavant ce sera de salicylate de soude qu'on entendra parler, et non plus d'acide salicylique.

L'étude clinique, qu'il a faite tant dans son service de l'Hôtel-Dieu que dans sa pratique privée, lui permet d'apporter les conclusions suivantes :

« Voici ce qu'on observe généralement avec la médication par le salicylate de soude :

1°) La cessation des douleurs; celles-ci cèdent souvent en 12 à 18 heures; ce phénomène est constant;

2°) La fluxion articulaire cède au bout de un à trois jours, mais jamais avant la douleur. La tuméfaction diminue, même quand il y a de l'hydarthrose, à plus forte raison si le gonflement n'atteint que les tissus périarticulaires;

3°) Les mouvements redeviennent faciles et libres dès le troisième jour; j'ai vu des malades dont les membres inférieurs étaient entièrement envahis, se lever au bout de deux à trois jours;

4°) La fièvre qui, dans quelques cas, s'était élevée à 41 degrés, à 100 et 120 pulsations, ne céda jamais avant la disparition complète des douleurs.

Ceci tend à prouver une fois de plus que la fièvre dite rhumatismale n'a pas de caractère d'essentialité et qu'elle n'est que l'effet, non la cause des localisations du rhumatisme. »

Voici d'ailleurs, car nous pensons qu'une histoire de la médication salicylée serait incomplète si elle ne les reproduisait point, les passages essentiels de la communication de GERMAIN SÉE :

AFFECTIONS RHUMATISMALES;

RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU FÉBRILE OU «APYRÉTIQUE.

Je vais passer en revue tous les faits que j'ai pu observer tant à l'hôpital que dans ma pratique civile.

Le total est de 52 observations de rhumatisme aigu, dont 19 fébriles et 33 apyrétiques. 44 cas furent observés à l'hôpital et suivis rigoureusement par mon chef de clinique, ainsi que par mes élèves, sous ma direction. Quelques-uns de ces malades furent traités par l'acide salicylique à 6 grammes par jour; la plupart par le salicylate de soude à la dose de 10 grammes dissous dans 200 grammes d'eau, à prendre en cinq fois dans les vingt-quatre heures.

Comme le médicament est éliminé en grande partie dans les quarante-huit heures, il importe d'en continuer l'usage pendant dix à douze jours après la guérison, sans quoi les récidives sont pour ainsi dire inévitables.

Sur les 19 cas de rhumatismes fébriles, 12 étaient à leur deuxième, troisième et quatrième attaque, et presque tous avaient des lésions cardiaques. Dans ces 12 cas, la durée des attaques antérieures avait été de trois semaines, à trois mois.

Or, chez tous, la durée de l'attaque traitée par le salicylate n'a pas dépassé trois jours; il n'y eut qu'une seule exception. L'âge de la maladie ne changeait en rien aux résultats. Les rhumatismes datant de deux, quatre, huit, quinze jours étaient terminés au bout de deux à trois jours.

L'âge des malades n'a d'autre importance que pour le dosage du médicament. Chez deux enfants âgés l'un de huit, l'autre de douze ans, je prescrivis 2 à 3 grammes de salicylate par jour, et le succès fut complet en deux jours. La dissémination du rhumatisme et sa généralisation n'empêchèrent pas la guérison; le seul insuccès que j'ai constaté est relatif à un rhumatisme devenu mono-articulaire

et localisé dans le poignet après avoir débuté par quatre jointures.

Analyse de 33 cas apyrétiques. — Dans les cas de rhumatisme aigu ou subaigu apyrétique, les résultats favorables ont été exactement les mêmes que dans le rhumatisme fébrile, et je suis étonné de l'assertion de STRICKER qui nie les effets du salicylate dans les affections subaiguës.

Sur les 33 malades, dont la moitié environ avait éprouvé des attaques antérieures ayant duré quatre, six et même douze semaines, il n'y en eut pas un seul qui ne fût guéri en deux à trois jours à la fois des douleurs et du gonflement articulaire; tous purent se lever et marcher après trois à quatre jours de traitement. Néanmoins la guérison ne pouvait être considérée comme acquise qu'à la condition de continuer le traitement pendant dix à quinze jours au moins, sans quoi les rechutes étaient presque inévitables. La raison en est simple : le médicament s'élimine rapidement et il est rare qu'on en retrouve des traces dans les urines après trois à quatre jours; ce n'est que dans deux ou trois cas exceptionnels que j'ai encore retrouvé l'acide salicylique dans les urines le cinquième et le sixième jour; il ne faut donc pas compter sur une action prolongée du médicament.

Rechutes. — Il m'est arrivé parfois de supprimer le médicament à dessein; la rechute s'ensuivait; je prescrivais à nouveau le même traitement, et l'effet thérapeutique se produisait comme au début de l'attaque; sur 4 malades j'ai vu ces alternatives se répéter trois fois et toujours la guérison s'en est suivie en un ou deux jours. Je conclus en disant que les rechutes sont nulles quand on continue la médication, qu'elles sont très fréquentes si on supprime le traitement au bout de quatre à cinq jours, enfin, qu'on peut toujours les maîtriser par le même moyen thérapeutique.

Au début de mes essais, je prolongeais le séjour des malades à l'hôpital, pour observer la marche de la maladie; aujourd'hui au bout de quelques jours je leur permets de sortir, à la condition de continuer l'usage du médicament, que nous n'avons pas encore pu nous procurer d'une manière officielle, bien que l'abréviation de la durée du séjour des malades dans les salles constituât pour l'Assistance publique une véritable économie.

Effets de la médication salicylique sur les complications. — Une grave question s'agitait au début de ces essais; la médication salicylique exerce-t-elle une influence favorable ou défavorable sur le développement ou sur la marche des complications ou des accompagnements si fréquents du rhumatisme articulaire? Tout d'abord mettons hors de cause l'anémie qui est si fréquente à la suite du rhumatisme, surtout lorsqu'il se prolonge; il était naturel de supposer qu'en abrégeant la maladie on empêcherait la production de ses effets débilitants, de son action dénutritive; c'est en effet ce qui a lieu : l'anémie rhumatismale manque totalement.

Il s'agit surtout des lésions cardiaques qui accompagnent si fréquemment le rhumatisme. Lorsque les lésions valvulaires préexistaient par suite d'attaques antérieures, les préparations salicyliques ne les modifiaient en aucune façon; dans plusieurs cas, voyant survenir la dyspnée d'une part, et l'œdème d'autre part, j'avais pu concevoir la crainte d'une influence nuisible de la médication sur la marche de la maladie cardiaque; mais on eut beau supprimer l'usage du médicament, les mêmes phénomènes persistèrent, et ne purent par conséquent être attribués à la médication.

Dans une autre catégorie de faits (3 cas), l'endocardite existait récemment, c'est-à-dire depuis l'attaque rhumatismale elle-même; la médication n'enraya point le cours de l'affection cardiaque, mais ne l'aggrava non plus en aucune façon.

Dans une troisième catégorie de malades, qui entrèrent à l'hôpital dans les trois premiers jours de la maladie, je ne vis pas se développer un seul cas d'inflammation soit du péricarde, soit de l'endocarde; il était logique de supposer qu'en abrégeant la maladie articulaire, on préviendrait l'envahissement des membranes du cœur; ainsi si le traitement est institué d'emblée, on peut espérer la localisation, la limitation de la maladie aux tissus séreux articulaires;

toutefois je dois mentionner quelques faits contraires qui ont été observés en Allemagne et qui semblent mettre en doute l'immunité du cœur; mais ces observations ne sont pas correctes; elles n'indiquent pas la durée de la maladie avant l'institution du traitement.

Je résume cette importante question, en disant que le salicylate de soude est de nul effet sur les lésions préalables du cœur, et que, employé au début de la maladie, il peut empêcher l'envahissement des séreuses internes en enrayant immédiatement la maladie.

J'ajoute que, dans aucun cas, malgré la disparition rapide du rhumatisme, il n'est survenu de complication cérébrale.

Durée de la maladie par la médication salicylique. — La durée de la maladie est singulièrement abrégée par la médication salicylique. En deux ou trois jours les douleurs, le gonflement des jointures, la fièvre, tout est terminé.

Or, ici il ne s'agit plus de séries heureuses; tous les malades indistinctement (52) ont bénéficié de l'immense avantage de l'abréviation de la maladie; je sais à l'avance les objections de certains savants, rebelles à tout progrès, comme à toute démonstration rigoureuse. On dira : la maladie est ondoyante et diverse; on rappellera les déceptions causées par les médications tant vantées et si vite oubliées; on invoquera les bienfaits de l'expectation et le désespoir des médecins qui ont fini par se réfugier dans le petit-lait. Ma réponse est dictée par cette sage réflexion d'un de nos grands cliniciens, de CHOMEL qui demandait, pour être convaincu, qu'on lui montrât 30 à 40 malades guéris en quatorze jours; — j'en montre 51 sur 52, guéris en deux à trois jours.

Voulez-vous juger d'ailleurs des séries? — voici un médecin distingué et non prévenu, LEBERT, qui, sur une statistique de 108 cas, en trouve 10 ayant duré de cinq à quinze jours, 58 de seize à trente-cinq jours, 40 de trente-six à cinquante-cinq jours et au delà; donc 10 sur 108 ont guéri en cinq et quinze jours; 98 ont attendu leur guérison trente-six jours en moyenne.

RHUMATISMES CHRONIQUES. — ARTHRITES SÈCHES.

ARTHRITES DÉFORMANTES ET NOUEUSES.

Il s'agit ici de rhumatismes graves et rebelles; aussi je ne parle pas des arthrites sèches, sur lesquelles M. GOSSELIN vient d'appeler à nouveau l'attention à propos des difficultés du diagnostic de l'arthrite sèche coxo-fémorale; j'insiste sur une première série de faits compris sous le nom d'*arthrites chroniques localisées ou générales, simples*, et se développant soit d'emblée, soit à la suite de rhumatismes aigus.

Dans une deuxième série de faits, il faut ranger ces arthrites scléreuses, ce rhumatisme chronique fibreux, dont JACCOUD a décrit le type et qui s'accompagnent de déformations ou même d'atrophies apparentes.

Une troisième série de faits, de beaucoup la plus importante et la plus fréquente, comprend cette arthrite noueuse ou déformante dont CHARCOT a fourni une excellente description; c'est l'arthrite osseuse, proprement dite, envahissant progressivement les synoviales, les cartilages, le tissu osseux articulaire, lequel finit par s'éburner après avoir subi les lésions hypertrophiques les plus graves.

C'est dans ce rhumatisme osseux qu'on observe le plus nettement les déviations des doigts, des mains, des pieds, les déformations des os, le déplacement des articulations, les bourrelets osseux, les atrophies ou les engorgements des tissus périarticulaires, extra-synoviaux, avec les rétractions des muscles et des tendons voisins.

Une quatrième et dernière série de faits se rapporte aux arthrites d'origine spinale, sur lesquelles on a élevé des doutes récemment.

Il reste encore à citer les nodosités partielles des doigts, décrites par HEBERDEN et qui ont également leur siège dans le tissu osseux.

J'ai surtout en vue les rhumatismes chroniques simples, les scléroses, les arthrites osseuses, qui doivent d'autant plus nous

occuper, que les uns et les autres déterminent à certains moments de véritables exacerbations aiguës, douloureuses, graves; ce sont des attaques de rhumatisme aigu, greffées sur les diverses formes de rhumatismes chroniques.

Or la première idée que je conçus d'appliquer le traitement salicylique au rhumatisme chronique, se rapporte précisément à ces exacerbations si fréquentes et si pénibles du rhumatisme chronique. Mes prévisions se réalisèrent de la façon la plus heureuse. Ces attaques aiguës disparurent exactement, comme le rhumatisme articulaire aigu, au bout de trois ou quatre jours; j'ai pu l'observer trois fois à l'hôpital, deux fois en ville; mon ami BOUCHARD, médecin de Bicêtre, a vérifié les mêmes faits sur quatre vieillards atteints de rhumatisme chronique exacerbant.

Il est à noter que ces paroxysmes cèdent en général très difficilement; les injections de morphine, le bromure de potassium, le chloral, les applications froides ne réussissent pas ou ne peuvent pas être continuées à cause de la longueur de ces accès: la morphine produisant souvent le dégoût, le bromure de potassim, la débilité générale, le chloral une somnolence exagérée et nuisible.

Le salicylate de soude est d'autant plus important, qu'on obtient la cessation des douleurs, avec de fortes doses, en quelques jours et qu'ensuite on peut maintenir le résultat obtenu tout en diminuant la dose.

Pendant que je traitais les paroxysmes, j'ai souvent été frappé de la diminution des engorgements périarticulaires et de la roideur musculaire; cette observation me conduisit à prescrire le même traitement dans les rhumatismes chroniques proprement dits, non exacerbants, et voici à cet égard les résultats obtenus.

Dans deux cas de rhumatisme chronique simple, occupant les deux genoux et les coudes, je vis disparaître en trois jours l'inflammation des articulations, qui datait déjà de six mois et avait empêché les ouvriers de se livrer à leur travail; il resta chez l'un d'eux un certain degré de roideur dans l'articulation du coude droit.

Chez un troisième malade, qui me fut adressé à l'hôpital, il s'agissait d'arthrites chroniques généralisées, non déformantes, qui depuis onze ans obligeaient cet homme au repos pendant quatre à six mois par an; cette fois-ci, il sortit de l'hôpital au bout de six jours, parfaitement libre dans toutes les jointures.

Chez cinq malades de la ville j'observai exactement les mêmes phénomènes; la tuméfaction des jointures, qui datait de plusieurs mois, et même, chez l'un des malades, de trois ans, cessa au bout de six à huit jours, pour ne plus reparaitre, la médication n'ayant pas été interrompue un seul jour pendant un mois.

Ainsi voilà déjà, outre la série des exacerbations, toute la série des rhumatismes chroniques simples, d'emblée ou consécutifs, qui cèdent rapidement par le traitement, sans que d'ailleurs il y eût le moindre adjuvant, c'est-à-dire qu'il y eût addition de bains thermaux, ni de fumigations, ni d'aucune médication interne.

Une deuxième catégorie de faits se rapporte aux rhumatismes scléreux. J'ai observé une arthrite de ce genre occupant l'épaule et le coude gauches, avec atrophie commençante du membre et rétraction: en huit jours la guérison fut complète. Mais le fait le plus étonnant de ce genre se rapporte à une dame qui, deux ans après une fracture de l'épaule droite, présentait une véritable rétraction des doigts, avec atrophie de la main, gonflement considérable des phalanges, douleurs vives par le moindre mouvement et immobilité presque complète des doigts en demi-flexion. Cette malade, chez laquelle un de nos collègues reconnut parfaitement un rhumatisme osseux et fibreux, devait partir pour les eaux de Bourbonne-les-Bains, lorsque, il y a huit jours, elle vint me consulter pour ce mal qui remontait à près de deux ans: en six jours toute trace de rétraction avait disparu; plus de douleurs, souplesse parfaite de la main.

J'arrive à une troisième catégorie qui, jusqu'ici, a pour ainsi dire défié toute la matière médicale: je veux parler des arthrites déformantes, qui ont été traitées successivement et sans aucune espèce de succès, tantôt par les alcalins, tantôt par les bains arsenicaux, par la teinture d'iode à l'intérieur, par l'huile de foie de morue, et

à l'extérieur par l'hydrothérapie, les eaux minérales sulfureuses ou salines, par les courants continus. Personne ne peut affirmer la supériorité de telle ou telle médication, bien que je trouve dans un numéro récent d'un journal de médecine l'histoire d'un merveilleux cas de guérison par les bains arsenicaux, que M. GUENEAU DE MUSSY a depuis longtemps préconisés; or, à la sixième ou septième ligne de l'observation, on lit ceci : « On employa le salicylate de soude à la dose de 4 grammes, et la guérison ne se fit pas attendre ».

Observations de rhumatisme nouveau. — Voici maintenant le bilan de mes observations : Chez deux vieillards traités à l'hôpital, aucun succès; dans un troisième cas d'arthrite nouvelle, chez un homme encore jeune, il y eut une amélioration considérable.

Dans ma pratique civile, trois cas des plus remarquables. Il s'agit, dans le premier cas, d'une arthrite nouvelle, qui durait depuis seize ans, chez un homme âgé aujourd'hui de soixante ans. La maladie avait envahi les quatre grandes articulations des membres inférieurs, la colonne vertébrale, les poignets et les doigts; la marche était impossible, le tronc était pour ainsi dire immobile, la préhension des objets, l'écriture, étaient impraticables depuis deux ans. Après quinze jours de traitement, toutes les articulations supérieures étaient dégagées, et il ne reste plus aujourd'hui qu'un certain degré de roideur des articulations tibio-tarsiennes.

Le deuxième cas de ce genre se rapporte à une arthrite nouvelle des genoux et des doigts.

Le troisième cas est plus grave : une dame de quarante-deux ans, que je soigne avec M. BRIAU, a, depuis deux ans, des arthrites nouvelles des genoux, des cous-de-pied, des petites articulations des pieds, des poignets, des doigts, des coudes. Cette maladie, des plus douloureuses, avait déterminé pendant un an une fièvre intense avec une anorexie des plus marquées et une insomnie qui n'a pas cessé un seul jour depuis le début de la maladie.

Au bout de huit jours, malgré la difficulté de faire supporter 8 grammes de salicylate de soude, les jointures supérieures étaient libres, les douleurs nulles, les genoux dégonflés; les pieds restèrent œdémateux. Le progrès est des plus évidents, mais la guérison n'a pas fait de progrès à cause de la difficulté de faire supporter au delà de 4 à 5 grammes de sel salicylique.

Suivent encore de longues considérations concernant l'emploi du salicylate de soude dans la goutte aiguë et chronique; dans la gravelle et les affections rénales et vésicales; dans les névralgies; dans les affections douloureuses de la moelle épinière; dans les douleurs viscérales.

A la suite de cette communication, la première réaction du monde médical est toute d'enthousiasme. « Voilà, dit F. BRÉMOND, dans un article de la *Revue Littéraire Médicale*, intitulé : *L'acide salicylique à l'Académie*, une substance qui ne tend à rien moins qu'à révolutionner une bonne partie du monde thérapeutique. »

Nous avons retrouvé dans le numéro du 16 juillet 1877 du *Bulletin Français*, qui était le Journal officiel du soir de cette époque, une causerie scientifique d'HENRI DE PARVILLE et qui informe le grand public de la question à l'ordre du jour : « Dédié, écrit-il, tout spécialement aux gouteux et aux rhumatisants; il faut bien penser à son prochain. C'est, si je ne me trompe, le Baron CHAUSSIER qui a dit le premier : « Usez vite de ce remède pendant qu'il est encore temps, car s'il guérit aujourd'hui, on ne sait pas

trop s'il guérira demain.» En conséquence, je me hâte d'avertir les intéressés qu'il existe en ce moment un remède qui guérit admirablement la goutte et le rhumatisme », et le journaliste scientifique rapporte tout le détail des travaux de G. SÉE, en insistant surtout, nous devons le dire, sur les merveilleux effets du salicylate dans la goutte.

Le scepticisme de M. DE PARVILLE a ses raisons; c'est qu'à côté des partisans du salicylate de soude (et ces partisans sont la majorité en France, en Allemagne, en Angleterre), il y a ceux qui ne veulent pas souscrire aux conclusions de G. SÉE; à leur tête se trouve BOUILLAUD; il n'est plus jeune, il a 81 ans (c'est en 1832 qu'il a décrit le fameux syndrome qui portera son nom); il s'obstine à répéter que, rationnellement, la seule médication qui *puisse* guérir le rhumatisme articulaire aigu est la médication « antiphlogistique » et que le salicylate de soude, n'ayant aucune propriété antiphlogistique, *ne peut*, par conséquent, avoir aucune action sur le rhumatisme. Ce qui fait dire à PICHON, dans sa Thèse (1924) : « Ce superbe syllogisme nous offre un beau type de raisonnement antiscientifique : la forme est parfaite, la conclusion découle logiquement des prémisses; malheureusement, l'une et l'autre prémisses sont des affirmatives dogmatiques dépourvues de tout lien inductif avec les faits d'observation. »

Les publications se succèdent, les interventions se multiplient à l'Académie de Médecine; le 25 septembre 1877 BOUCHARDAT annonce qu'il n'est pas enthousiaste de la nouvelle médication; il craint qu'on n'ait exagéré ses avantages et il ne peut oublier que beaucoup d'autres médications, également vantées autrefois, n'ont pu soutenir leur réputation au-delà d'un certain temps. Il convient cependant que dans le rhumatisme articulaire aigu, le salicylate de soude atténue ou fait taire la douleur. Est-ce un bien ? Est-ce un mal ? Reprenant à cet égard une argumentation de GUÉNEAU DE MUSSY, BOUCHARDAT n'est pas éloigné de penser que la terminaison fatale, qui était autrefois une exception fort rare dans le rhumatisme articulaire aigu, est devenue beaucoup plus fréquente aujourd'hui que l'on emploie contre cette maladie une thérapeutique très active...

Les discussions de cet ordre vont se poursuivre pendant des années; nous les retrouvons tout au long des comptes rendus des séances de l'Académie de Médecine, comme de celles de la Société de Clinique Médicale de Londres. Le 12 décembre 1881, un grand débat est encore institué sur le traitement du rhumatisme au sein de cette société (*The treatment of rheumatism by the salicylate. — Med. Society of London*, 12 décembre 1881).

La principale cause des divergences d'opinion est, au fond, le mécanisme de l'action du salicylate dans le rhumatisme.

Pour G. SÉE les salicylés agissent en tant qu'*anti-douloureux* et qu'*antiphlogistiques locaux* : il a remarqué, nous l'avons vu, que la fluxion articulaire cède avant que la fièvre ne tombe et il pense que la fièvre rhumatismale, simple effet de localisations articulaires, se termine du fait même de la résolution de ces localisations.

Les physiologistes cherchent alors quelle est l'action du salicylate de soude sur la sécrétion, sur la nutrition, sur le système nerveux ; LABORDE, LAHALLE (dans le laboratoire du Prof. FELTZ), BOCHEFONTAINE et BLANCHIER s'efforcent d'élucider le mécanisme par lequel l'action thérapeutique du salicylate de soude se manifeste dans l'organisme humain. VULPIAN admet que, contrairement à l'opinion qu'avait émise BINZ et que nous avons déjà signalée, le salicylate de soude possède une action médicamenteuse nette qui s'exerce sur la cause impressionnant directement et douloureusement le système nerveux chez les rhumatisants. Mais POUCHET doit plus tard revenir sur la théorie de BINZ et croit à l'action de l'acide salicylique libéré ; il s'appuie sur les expériences de FLOURENS, EWALD qui ont montré que la tension de l'acide carbonique est fortement augmentée dans le sang circulant dans les éléments glandulaires pendant leur activité.

« Le salicylate de soude amené par le torrent circulatoire à la surface des tendons, des ligaments articulaires, des synoviales, est décomposé par l'acide carbonique sous pression. L'acide salicylique, mis en liberté, réagit sur le protoplasma, détermine une diminution de la suractivité vitale dans des cellules contemporaines et conséquences de l'inflammation, d'où, consécutivement, diminution et tarissement de leur sécrétion, retour des éléments anatomiques des tissus articulaires à leur état d'activité normale par suite de la disparition du processus inflammatoire et morbide, et, du même coup, sédation de la douleur et modération de la température. » (POUCHET.)

Cette théorie demande une localisation élective du salicylate de soude dans les tissus enflammés ; la question a été longtemps l'objet de controverses. Il semble cependant que les travaux de CARNOT et COQUOIN, communiqués à la Société de Biologie en 1926, l'ont élucidée grâce à un moyen d'identification, basé sur la fluorescence provoquée par les radiations ultra-violettes, et en photographiant le tissu lui-même devenu fluorescent sous l'action de ces rayons. La localisation élective du salicylate de soude sur les tendons,

cartilages, et d'une façon générale sur les régions articulaires et périarticulaires est ainsi nettement mise en évidence.

Mais le salicylate de soude n'agit-il que sur les inflammations articulaires et quelle est son action sur les autres manifestations de la « maladie rhumatismale » ?

*
**

Et parmi ces manifestations, les plus importantes de toutes étant les localisations cardiaques, il est intéressant de chercher à savoir quelle est l'action du salicylate de soude dans le « *Rhumatisme cardiaque* ».

« On a accusé le traitement salicylique des pires effets sur le cœur; et encore actuellement bien des cliniciens se défient, pour cette raison, exagérément de lui. » (PICHON.) C'est en effet au collapsus cardiaque qu'ont succombé les quelques malades qui sont morts à la suite de l'ingestion de doses thérapeutiques de salicylate; leur pouls s'accélérait, devenait filant; la pression artérielle baissait rapidement; ils mouraient, dans un état algide, avec dyspnée (cas de SELLER, 1876; d'ABELIN, 1877; de GOODHART, 1880). Cependant les expérimentations qui n'ont pas manqué par la suite, sur les animaux les plus divers (LYMAS, 1876; OLTRAMARE, 1879; BOCHEFONTAINE et CHARBERT, 1884; FESER et FREIDBERGER, 1875) n'ont pas confirmé les faits cliniques. FRIEDERICHSEN en 1917, PICHON (dans le laboratoire de M. CLERC, à Lariiboisière), qui ont repris la question, montrent que pression, fréquence du pouls, énergie des contractions, rythme cardiaque ne sont pas dangereusement atteints par le salicylate.

Mais le salicylate de soude a-t-il une efficacité sur les lésions cardiaques ?

JACCOUD enseigne que le salicylate est nocif pour le cœur; SENATOR l'accuse de favoriser des déterminations cardiaques; pour GILBERT SMITH, ces déterminations qui étaient d'une fréquence de 54 0/0 avant l'introduction de la médication salicylée, sont de 63,4 0/0 si le traitement est exclusivement salicylé. TAYLOR affirme en 1908 que la cardite rhumatismale n'a pas diminué de fréquence, depuis 40 ans, malgré l'usage des salicylates. Selon R. HUTCHISON « les salicylates qui agissent si efficacement sur la température et les manifestations articulaires du rhumatisme articulaire aigu, ne semblent exercer d'influence que faible ou nulle sur l'inflammation cardiaque. » PICHON rappelle dans sa thèse que PIERRE MERKLEN conseillait, dans les

manifestations cardiaques graves du rhumatisme franc, de supprimer le salicylate de soude, de donner de la quinine et de tenter de rappeler les fluxions articulaires. Enfin HUCHARD, LAUBRY, BORDET, NOBÉCOURT se montrent sceptiques quant à l'efficacité du salicylate de soude dans le rhumatisme cardiaque. Cependant LAUBRY et BORDET précisent que c'est seulement sur la sclérose cicatricielle que le salicylate de soude est inactif et, formulant la règle du traitement des rhumatismes cardiaques évolutifs, ils disent : « En pratique, il sera bon d'adjoindre aux toni-cardiaques des agents anti-infectieux et le salicylate de soude en particulier, bien que l'efficacité de son application trop tardive à ces processus sclérosants, souvent englobés au milieu d'un tissu cicatriciel dense, paraisse bien souvent minime, voire même illusoire. »

C'est qu'en effet il ne semble pas qu'on puisse nier l'action du salicylate de soude sur les « inflammations cardiaques » qui sont, pour JOSUÉ, comme toutes les autres manifestations rhumatismales, influencées favorablement par la médication salicylée. Ceux qui croient que le salicylate est spécifique de la maladie de Bouillaud pensent, comme STRICKER, comme HUCHARD, que le salicylate de soude agit tant que la lésion cardiaque n'est pas irrémédiable (LEES, LUTEMBACHER, RIBIERRE). Résumant les avis favorables, J. CLAUZET, dans sa Thèse (1933) conclut « qu'il n'est personne pour soutenir que le salicylate de soude puisse avoir une action sur les cardiopathies rhumatismales cicatricielles, *quand l'élément inflammatoire est absolument hors de cause*, et qu'il ne subsiste plus qu'une sclérose inerte, n'entravant les fonctions du cœur que par gêne mécanique; mais il en est tout autrement quand il y a un processus inflammatoire. » C'est qui expliquerait pourquoi DANIELOPOLU a affirmé que ce n'est guère que chez l'enfant que la lésion cardiaque serait influençable par la médication salicylée.

F. BEZANÇON, dans le discours inaugural au *III^e Congrès International du Rhumatisme* (Paris, octobre 1932) va plus loin encore et après avoir placé le problème du rhumatisme sous le signe de l'anaphylaxie, il admet que la cardiopathie est la localisation capitale. Quel que soit l'agent causal — un virus inconnu, ou streptocoque, ou bacille de Koch ? — l'infection pénètre en donnant une primo-lésion (dans l'amygdale par exemple), puis une lésion profonde permanente dans le cœur. C'est à partir de cette localisation cardiaque permanente que des poussées ultérieures se produisent, et ces poussées donnent des manifestations articulaires, qui sont des manifestations allergiques, hyperergiques.

Cela nous autorisera-t-il à donner au rhumatisme articulaire aigu l'étiquette de « maladie infectieuse ? » Les observations de LA HARPE, LEBERT, FIEDLER, WARENTRAP, EDLETSEN, FRIEDLINDER, MANTLE, PORT et LANGE; les cas sporadiques signalés par TALAMON, JOSSEMAND, MONNIER; les faits rapportés par CH. FIESSINGER dans l'épidémie d'Oyonnax (1892) ont ouvert la porte à une notion d'épidémicité, déjà admise par CHANEL en 1813. Des exemples de contagiosité ont été rapportés (GRENET, ANDRIEU, DE GENNES et R. WAHL). Existe-t-il un germe spécifique ? Les preuves bactériologiques certaines font défaut; de nombreux cocci ont été isolés (LEVADITI, PARKER et HUDSON). Les travaux de THIROLOIX, ROSENTHAL, M. et R. LAUTIER, L. BERTRAND (d'Anvers) ont confirmé l'existence du microbe décrit par ACHALME.

Peut-on, si l'on souscrit aux théories de F. BEZANÇON, penser que le salicylate de soude agit sur les manifestations articulaires allergiques, comme agent anti-allergique ? Ou a-t-il une action microbicide qui agirait sur ce que ROSENTHAL appelle le « syndrome bactérien » du rhumatisme, c'est-à-dire sur les viscéropathies rhumatismales, et une action neutralisante de toxines qui guérirait le « syndrome toxique » dont font partie les arthralgies ?

*
**

Bien qu'aucune affirmation ne semble encore actuellement possible, il est cependant intéressant de constater l'action du salicylate de soude dans d'autres syndromes infectieux.

Et parmi ceux-ci, les heureux résultats obtenus dans le traitement de l'*encéphalite épidémique* sont aujourd'hui de notion universellement admise. Le traitement des *formes aiguës* par injection intraveineuse de salicylate de soude a été bien défini par CARNOT et BLAMOUTIER, en 1923; RATHERY et GOURNAY, COURCOUX et MEIGNANT, DENECHÉAU et BARBARY, R. BÉNARD, MARCHAL et BUREAU rapportent des observations démontrant l'efficacité de la thérapeutique salicylée.

Dans les *formes parkinsoniennes*, BOUCHARD (de Clermont-Ferrand), VEDEL, PUECH et PAGES, LEROY et surtout R. BÉNARD obtiennent des résultats là où tant de traitements variés avaient échoué. Or, on sait que les séquelles post-encéphalitiques sont dues pour une part à des formations cicatricielles, pour une autre part elles relèvent de la persistance d'activité du virus encéphalitique. CARNOT et

BLAMOUTIER démontrent, par leurs expériences, l'action, *in vitro*, du salicylate de soude sur ce virus.

Même activité thérapeutique du salicylate de soude sur la *chorée de Sydenham* qui est due pour certains auteurs à un virus neurotrope fixe (TINEL et NOBÉCOURT), pour d'autres à la localisation sur les noyaux gris centraux d'un virus infectieux, relevant d'infections diverses pour un petit nombre de cas, relevant le plus souvent de l'encéphalite ou du rhumatisme articulaire aigu (QUIQUANDON).

Le salicylate de soude, préconisé par DRESCH et SADUS-
SAIOFF, est combattu par CADET DE GASSICOURT. BABONNEIX le conseille lorsqu'apparaissent des complications d'ordre rhumatismal : arthropathies, endopéricardite.

On trouve dans la Thèse de SERGÈRE (1931) l'histoire de la médication salicylée dans les syndromes choréiques, et l'auteur conclut que le salicylate de soude, administré, par doses fortes, se montre d'une efficacité certaine dans les syndromes choréiques aigus.

Si nous rappelons enfin l'application du salicylate de soude dans la *fièvre typhoïde*, méthode reprise et défendue par HALLOPEAU, nous trouvons encore à l'actif du salicylate une action dépressive, empêchante ou atténuante d'une invasion microbienne primitive, ou secondaire, des voies biliaires, car il s'élimine aussi par la bile, la fluidifie, en augmente la quantité.

Analgésique, antithermique, antiseptique, anti-infectieux, le salicylate de soude est donc encore un *cholagogue*.

CHAPITRE III

DE LA MÉDICATION SALICYLÉE PER OS AUX INJECTIONS INTRAVEINEUSES.

On sait l'importance que présentent la *forme* et le *dosage* dans l'administration de la médication salicylée; les règles, aujourd'hui bien établies de cette administration, ne se sont définies que peu à peu et nous retrouvons, tout le long de cette histoire, dont nous avons essayé de tracer les étapes aux points de vue de la chimie, de la physiologie, et de la clinique, les mêmes évolutions et les mêmes perfectionnements progressifs.

Après les décoctions de « *feuilles de saule* », de prescription ancienne et pour ainsi dire populaire, après l'emploi empirique de « *l'écorce de saule* », soit en poudre, soit macérée dans le vin à 50 p. 1.000, c'est la *salicine* qui apparaît d'abord dans la thérapeutique; MACLAGAN la prescrit aux doses de 5 à 10 gr., fractionnées en prises de 0 gr. 50 à 2 grammes toutes les 2, 3 ou 4 heures, suivant la gravité des cas. Plus tard, il recommande de la donner à dose forte d'emblée. Elle a un goût amer assez marqué, mais suffisamment agréable pour qu'il ne soit pas nécessaire de l'associer à des correctifs; l'eau en est le plus simple et le meilleur véhicule (DOUGLAS HOOG).

Cependant, l'*acide salicylique* se substitue rapidement à la salicine, bien que son administration apparaisse comme difficile; il est à peu près insoluble dans l'eau, très peu soluble dans la glycérine. La question du dissolvant est étudiée par plusieurs auteurs; CASSAN (1876) recommande le citrate d'ammoniaque; BOSE (1875) le borate de soude,

ROTTENSTEIN le carbonate d'ammoniaque de soude; DUFFEY l'acétate d'ammoniaque, etc. La formule préconisée par CASSAN est la suivante :

Acide salicylique.....	4 grammes
Citrate d'ammoniaque.....	2 —
Rhum ou cognac.....	30 —
Eau distillée.....	164 —

Cette solution contient de 25 à 30 centigrammes d'acide par cuillerée à bouche. FABRE (cité par GARCIN) s'efforce d'obtenir une solution glycinée et indique la formule suivante :

Acide salicylique.....	0 gr. 50 à 1 gr. 50
Glycérine.	20 à 30 gr.
Eau de mélisse.....	100 gr.
Alcool.	Q. s.

BUSS (1876) pense que le meilleur correctif est le sirop d'écorces d'oranges amères; il faut environ 10 grammes de véhicule pour dissoudre 1 gramme d'acide.

STRICKER (1876) indique que la dose thérapeutique journalière est de 5 à 15 grammes; la dose de 15 gr. n'est d'ailleurs pas, selon lui, limitative avec précision. Il fixe les règles d'absorption de l'acide salicylique : il est préférable de le donner en poudre; bien pur, il ne nuit pas au tube digestif. La poudre est administrée d'heure en heure, en cachets de 0 gr. 50 à 1 gramme; pris en poudre, en une seule prise de 4 à 5 gr., l'acide a la même efficacité thérapeutique, mais « il brûle la bouche et érode l'estomac ».

G. SÉE, qui confirme l'usage de la poudre, est plus prudent; il ne prescrit que 5 à 6 grammes par jour, divisés en douze parties à prendre dans du pain azyme ou dans des cachets, de deux en deux heures. « Mais la poudre développe une saveur âcre et irritante, et si elle n'est pas bien enveloppée, elle peut produire des érosions au pharynx et à l'œsophage. Le moyen le plus simple, c'est de transformer l'acide en salicylate ».

*
**

L'acide salicylique sort alors de la thérapeutique; il est rejeté comme « dangereux pour l'estomac », malgré les protestations de STRICKER qui insinue que le salicylate de soude n'est peut-être bien pas aussi actif que l'acide sali-

cylique en nature. Il donne, comme correspondance chimique des doses, le chiffre de 0 gr. 685 d'acide salicylique pour 1 gramme de salicylate de soude.

G. SÉE maintient sa préférence pour le *salicylate de soude* et il établit des règles d'administration qui, il faut le reconnaître, sont inspirées de celles que STICKER a formulées pour l'acide salicylique.

Et voici les préceptes de G. SÉE, sur lesquels repose toute la *thérapeutique du rhumatisme articulaire aigu* :

« Il est nécessaire, pour obtenir des effets thérapeutiques de prescrire 9 à 10 grammes par jour. Deux précautions sont utiles à observer : la dose étant fixée, il faut dissoudre le sel dans une grande quantité de liquide, aussi je prescris 10 grammes de sel dans 100 grammes d'eau à prendre par cuillerée à bouche, dont chacune sera délayée dans un demi-verre d'eau. Une deuxième précaution non moins indispensable, c'est de répartir la dose d'une manière à peu près égale dans la journée; il importe surtout de ne jamais faire prendre de dose massive, comme le prescrivent certains médecins allemands, ce qui est le plus sûr moyen de provoquer des accidents toxiques. Une troisième précaution est à prendre en considération, lorsqu'il s'agit de continuer longtemps le remède, c'est autant que possible de le faire prendre aux repas. Enfin, s'il est mal toléré par l'estomac, je le fais délayer dans l'eau de Vichy ou dans l'eau commune additionnée d'eau-de-vie » (*Communication à l'Académie de Médecine*, juin et juillet 1877).

Et le 21 août 1877, le Prof. G. SÉE revient, au cours des discussions soulevées par sa première communication, sur l'utilité de prescrire une « *solution* ». « Je ne saurais accepter l'usage du salicylate en pilules, pastilles, poudres, cachets; car les formes pharmaceutiques finiraient par déprécier un médicament utile. La seule condition exigible, c'est la pureté du salicylate qui contient trop souvent une certaine quantité d'acide phénique; c'est là un grave inconvénient qui se traduit par des nausées et un dégoût insurmontable. »

G. SÉE envisage bien nettement les trois aspects de la médication par le salicylate de soude :

- a) La présentation du médicament;
- b) Les doses nécessaires;
- c) Et si l'on veut bien relire les passages de la communication que nous avons rapportés *in extenso* dans notre deuxième chapitre : la durée du traitement.

a) La *présentation du médicament* fait l'objet d'études chez les pharmaciens et chez les médecins. La nécessité de

la pureté du sel est admise partout; elle est réalisée. Quel est le meilleur excipient? Il doit masquer la saveur douceâtre et nauséuse du salicylate; il doit en faciliter l'absorption rapide; il doit éviter les effets irritants sur l'estomac. Nous avons déjà indiqué et nous y revenons, parce que le produit est l'objet d'une sorte d'authentification à la Société de Médecine de Paris, dans sa *séance du 8 février 1879*, que la Solution du D^r CLIN réalise le maximum de qualités tant par la valeur du sel que par la qualité de l'excipient. Cette solution demeure encore le modèle du genre.

Les recherches de DELORE (1925) ont affirmé, conformément à une opinion de LANGMEAD (1906), que les fortes doses de salicylate de soude pouvaient déterminer de l'acidose; de là est venue la notion qu'il fallait administrer toujours simultanément une dose de bicarbonate de soude double de celle du salicylate. Avec du salicylate d'une pureté absolue, cette méthode n'est pas nécessaire, et les hautes doses de bicarbonate ne sont pas elles-mêmes sans inconvénients. Ne suffit-il pas d'ailleurs de contrôler régulièrement l'alcalinisation, au cours du traitement salicylé, en vérifiant l'alcalinité des urines à l'aide du papier au tournesol?

L'idéal c'est de prescrire le salicylate (et c'est ce que le D^r CLIN a réalisé) en mélange chimiquement indifférent, avec du sirop d'écorces d'oranges amères par exemple, chimiquement neutre.

On trouve, dans de nombreux formulaires, des prescriptions comprenant des sirops de limons, de mûres, de groseilles, de cerises, de framboises. Or, ces sirops tous acides, contiennent des acides citrique, malique ou autres qui réagissent sur le salicylate de soude en donnant des sels de soude solubles, et de l'acide salicylique qui, parfois, cristallise dans ces préparations en longues aiguilles.

Si nous notons enfin qu'il suffit de recommander au malade de ne pas boire de boissons acidulées et de prendre des tisanes chimiquement neutres ou légèrement alcalines, nous concluons à la très réelle simplicité de la prescription du salicylate de soude.

Nous ne saurions toutefois passer sous silence les cas d'intolérance absolue que présentent certains sujets à l'absorption du salicylate de soude par la bouche; on peut alors recourir à la *voie rectale*, sur laquelle a insisté HEYN (1919). En quatre ou cinq heures, 90 à 92 0/0 du salicylate de soude administré par cette voie sont résorbés (FRIEDBERG, 1905). Il n'y a aucun phénomène d'intolérance de la muqueuse rectale pour peu qu'on dilue 4 grammes de sali-

cylate par exemple dans 120 à 150 grammes de lait bouilli ou d'eau de guimauve; en y ajoutant quelques gouttes de laudanum, on a raison de la sensibilité rectale trop grande de certains individus (HALBRON et LAPORTE).

Reste enfin une voie d'introduction particulièrement précieuse, c'est la voie intraveineuse. Nous nous réservons de l'étudier plus longuement.

b) A quelles doses doit-on pratiquement prescrire le salicylate de soude dans le *rhumatisme articulaire aigu* ?

HANZLICK qui s'est attaché (1917) à fixer la *dose toxique limite* a indiqué 13 gr. 8 pour l'acide salicylique, ce qui fait 20 grammes pour le salicylate de soude. Il est incontestable que l'on peut sans inconvénients atteindre des doses plus élevées sans mettre le patient en danger; les doses maxima considérées par le Codex comme limites des effets curatifs, sans être toxiques, ne sont pas si fixes qu'on pourrait le croire (CAUSSADE et CHARPY).

Rappelons avec ces derniers auteurs qu'il y a dans l'administration du salicylate de soude des éléments dont il faut tenir compte pour établir une bonne posologie; et parmi ces éléments, l'âge et le sexe du malade ont une importance certaine, même s'il s'agit de doses faibles. La femme supporte moins bien la médication salicylée que l'homme; mais l'homme, s'il est suspect d'alcoolisme, doit être traité avec prudence. Par contre, en ce qui concerne l'âge et contrairement à ce qu'on enseignait autrefois, l'enfant est aussi, sinon plus, tolérant que l'adulte; LESNÉ, au sein de la *Société de Thérapeutique*, en novembre 1918, l'a démontré. La race, enfin, est un facteur qui ne doit pas être négligé; APERT a constaté, au cours d'un voyage en Angleterre (1904), que les jeunes Anglais, rhumatisants ou choréiques, supportaient à merveille des doses considérables.

Ceci posé, le praticien se trouve en face d'une crise rhumatismale aiguë et il lui faut instituer le « *traitement d'attaque* », c'est-à-dire recourir aux « doses élevées ».

Les doses classiques : 8 gr. (G. SÉE) ou 12 grammes (DEBOVE, POUCHET, SALLARD) ont été largement dépassées par d'autres auteurs qui vont jusqu'à 16, 20 et 25 grammes (DANIELOPOLU, RIEUX et ZOELLER), et même 30 grammes (KRAUSE, KEERSMAEKERS). Il semble qu'à l'heure actuelle on considère la dose quotidienne de 12 grammes à 16 grammes comme suffisante dans la majorité des cas. Au-delà, le traitement doit être réservé aux seuls sujets du sexe masculin, et il faut éliminer tout sujet atteint d'affection rénale, artérielle ou hépatique, de tare nerveuse ou d'intoxication.

Il est prudent de donner, avant la dose dite « d'attaque » une dose de « touche », qui peut être de 1 à 2 grammes; puis, si rien d'anormal n'est constaté, faire absorber la dose prévue en plusieurs prises réparties sur le délai total de 4 à 10 heures.

La médication est accompagnée d'un régime lacté absolu, lait refroidi ou glacé, associé à du sirop de fruits.

En trois ou quatre jours, les divers phénomènes s'amendent, il n'y a plus qu'à diminuer les doses de salicylate et améliorer le régime par addition de légumes et de fruits.

Chez l'enfant, les doses intensives calculées sur les doses classiques peuvent être administrées sans inconvénient, à condition qu'elles soient données par prises très fractionnées.

S'agit-il d'un cas léger ou moyen, il faut attaquer avec une dose classique de 8 à 16 gr., se guider sur la marche de la température qui doit esquisser une défervescence vers la 48^e heure pour atteindre 37° en 60 heures environ. Les douleurs articulaires cèdent en même temps. On peut diminuer alors rapidement la dose de salicylate en supprimant 2 grammes à la fois, tous les deux jours.

c) Les crises aiguës jugulées, quelle sera *la durée du traitement salicylé* ? Quelles sont en somme les règles du « *traitement d'entretien* » ?

La rapidité avec laquelle le salicylate de soude s'élimine commande la prolongation de son administration, car la crise proprement dite de rhumatisme articulaire aigu est beaucoup plus longue qu'il ne semble. Les doses doivent être lentement diminuées et on ne doit pas hésiter à revenir aux doses fortes dès la moindre reprise de la douleur ou de la fièvre. « L'apyrexie est un signe trompeur; interrompre l'administration salicylée parce que simplement les douleurs ont disparu ou la fièvre est tombée, c'est rechercher la rechute. L'évolution de l'hyperfibrinose, jusqu'à un certain point, peut servir de guide, tant que le taux de la fibrine dans le sang se maintient à 5 gr. par litre ou au-dessus, il est prudent de prolonger l'administration médicamenteuse. » (BEZANÇON et M.-P. WEIL.)

La médication classique veut qu'après un épisode fébrile, le salicylate soit maintenu, à une dose moyenne pendant 10 à 15 jours. Il est prudent de conseiller encore des cures mensuelles d'une dizaine de jours, à la dose de 2 à 3 grammes, pendant plusieurs mois.

Pas de contre-indications absolues dans l'établissement du traitement salicylé, qu'il soit d'attaque ou d'entretien,

en dehors de la myocardite grave et des lésions pulmonaires étendues. Même en cas de néphrite, l'emploi du médicament peut être poursuivi, à condition d'en surveiller l'élimination.

*
**

L'introduction du salicylate de soude *par voie intraveineuse* a encore étendu les possibilités de la médication salicylée *dans le rhumatisme articulaire aigu*.

En effet, cette voie semble spécialement indiquée dans le rhumatisme cardiaque. Pourquoi cette particularité ? GIROUX et KERVAREC (1928) pensent que « la voie intraveineuse paraît la plus logique; ainsi la lésion cardiaque est directement atteinte par un médicament qui arrive en totalité et imprègne l'endocarde. Il se fait là un mouvement de brassage dont l'existence n'est pas négligeable; d'autant plus que le salicylate introduit par la voie veineuse n'est pas complètement éliminé dans la dixième heure qui suit l'injection. »

La voie veineuse n'a donc pas seulement pour intérêt de protéger l'estomac en réduisant les doses ingérées, elle a l'avantage de porter directement dans le sang le médicament d'une maladie « qui se comporte comme une septicémie » (LUTEMBACHER). Elle permet encore de maintenir l'organisme sous l'action constante du salicylate et même dans les formes graves de faire disparaître l'état infectieux et les complications viscérales (SCHLESSER, *Thèse de Paris*, 1922).

Il est classique d'attribuer à MARIANI, de Gênes, la paternité des premières injections de salicylate de soude par voie intraveineuse, en 1902. Nous avons cependant trouvé dans le numéro du 18 septembre 1879, du *Journal des Connaissances médicales*, publié sous la direction du Prof. CORNIL, un article de BOCHEFONTAINE, auteur dont nous avons déjà eu l'occasion de mentionner les travaux, qui affirme que « les recherches récentes de M. le Dr BLANCHIER prouvent que le salicylate de soude en solution neutre peut, à la dose de plusieurs grammes, être sans inconvénient injecté directement dans le sang d'un mammifère supérieur. Les injections intraveineuses de solution au 1/6° de chloral sont réellement dangereuses en comparaison des injections de salicylate de soude dissous dans l'eau, à la dose de 1 gramme de salicylate pour 6 grammes d'eau et neutralisé par l'ammoniaque. Cependant, d'après les travaux de M. ORÉ on n'a pas hésité à employer l'hydrate de chloral comme agent anesthésique, en l'introduisant dans les veines.

Puisque le salicylate n'offre pas les dangers qui n'ont pas empêché l'introduction du chloral dans le sang de l'homme pour des opérations d'importance relativement peu considérable, on est autorisé à user du sel de soude salicylé dans les cas graves où la marche rapide ne peut être entravée que par une intervention également rapide, instantanée pour ainsi dire. »

MARIANI injectait le salicylate à la dose de 0 gr. 20; FÉLIX MENDEL (d'Essen-Ruhr) reprend la question en 1904, et un an après, il rapporte un ensemble de 80 cas dans lesquels il a utilisé une solution très concentrée à 17 0/0 et injecte le salicylate à la dose de 0 gr. 35 chaque fois. Il signale d'excellents résultats.

En 1905, en France, DARIER applique bientôt la méthode à l'iritis rhumatismal, et utilise une solution à 20 0/0 caféinée. Son élève SAUTON consacre sa thèse à ce sujet. Il mentionne que le seul accident possible est la sensation lypothymique observée dans un cas et il dit fort justement qu'il suffit d'injecter lentement la solution pour éviter cet inconvénient.

PETTERSON (1913) fait usage d'une solution gaïacolée et glycinée; CUNNER (1915) se sert de solutions concentrées à 1/5°, mais pratique au maximum 2 ou 3 injections au début de l'infection. ADNOT, en 1916, rapporte dans sa Thèse le résultat du traitement intraveineux dans quelques cas de rhumatisme aigu. Mais il s'agit-là encore de quelques injections limitées, faites au cours de crises, à des doses insuffisantes : 30 centigrammes de solution caféinée.

En mai 1921, dans une note à la *Société de Biologie*, LUTEMBACHER propose d'utiliser des solutions diluées à 1/20° et d'injecter progressivement de 0,50 centigr. à 1 et 2 grammes de salicylate dans les veines. Il pratique chez les rhumatisants deux injections de 3 gr. par jour quand l'intolérance gastrique est absolue; mais dans la règle, le traitement est mixte, intraveineux et buccal.

A la suite d'un travail de GILBERT, ALFRED-COURY et H. BÉNARD, communiqué à la *Société de Biologie*, en juillet 1921, les expérimentations se multiplient; ALAJOUANINE, WEILL-HALLÉ et CHABANIER utilisent un titre très faible de solution (2 0/0); ils constatent deux fois sur quatre des chocs extrêmement violents. LESNÉ et GRANDJEAN (1922) emploient une solution hyperconcentrée (50 0/0) et n'obtiennent, disent-ils, ni thrombose, ni induration veineuse. Ceci est assez singulier, attendu que les solutions de 20 à 60 0/0 sont utilisées comme agents sclérosants dans le traitement des varices.

Pour remédier à l'inconvénient constitué par la possi-

bilité de chocs, le caractère parfois douloureux de l'injection et plus encore l'oblitération veineuse possible, R. BÉNARD, CHÉRAMY et SELIGMANN (1925) ont l'idée d'appliquer le principe émis par ROSENTHAL en 1918 à la *Société de Biologie* : « Le milieu sucré permet aux veines de tolérer l'injection intramusculaire des substances irritantes qui déterminent en solutions ordinaires la sclérose de la paroi vasculaire avec oblitération consécutive ». Ils établissent la formule suivante :

Salicylate de soude pur, recristallisé.	10 gr.
Glucose.	10 gr.
Eau.	100 c.c.

à répartir en ampoules de verre neutre de 20 c.c., stérilisées par séjour de 15 minutes à autoclave ouvert.

« Nous avons utilisé, disent les auteurs, cette solution dans un grand nombre de cas de rhumatisme articulaire aigu; elle nous a paru présenter, outre une efficacité rapide, presque immédiate dans les formes légères et moyennes de rhumatisme articulaire, un triple avantage : les injections sont indolores, elles n'occasionnent pas de choc, elles ne produisent pas d'oblitération veineuse. »

Pour établir la posologie de la médication salicylée intraveineuse, ROSENTHAL (1928) indique que la voie intraveineuse triple au moins l'effet du médicament : « si l'état du malade nécessite 12 grammes de salicylate le premier jour, vous devez faire matin et soir, une injection intraveineuse sucrée de 1 gr. de salicylate de soude et donner 6 gr. par la bouche. »

Régler la posologie d'ailleurs selon l'élimination rénale; chez les sujets qui éliminent lentement le salicylate, des doses relativement faibles sont aussi efficaces que des doses fortes chez les sujets qui le retiennent mal. SCHLESSER a montré qu'un gramme de salicylate injecté par voie veineuse s'élimine dans l'urine (lorsque le rein est normalement perméable) pendant 13 heures; deux grammes pendant 18 à 24 heures; 3 grammes pendant 36 à 49 heures. Il y a lieu de tenir compte de ces données et établir l'horaire des injections pour que, d'une part, l'organisme soit toujours sous l'influence du médicament, et pour que, d'autre part, il n'y ait pas d'accumulation.

**

Dans les diverses manifestations de l'encéphalite épidémique, le salicylate de soude est devenu, dès que son

emploi par la voie endo-veineuse s'est généralisé, la thérapeutique de choix; au Professeur CARNOT revient le mérite de cette innovation.

R. BÉNARD indique que le traitement de fond est constitué par des injections quotidiennes de salicylate de soude glucosé; il recommande d'injecter 20 c.c. de solution (soit 2 gr. de salicylate de soude), par séries de 12 injections. Chaque série est suivie d'une semaine de repos. Il administre en même temps la stramoine, suivant le procédé préconisé par LAIGNEL-LAVASTINE, c'est-à-dire en pilules de 0 gr. 10 de poudre de « *Datura Stramonium* », trois à sept pilules par jour, un jour sur deux.

Pour CHAVANY, dans les formes graves il faut aller fort, et injecter 2 grammes le matin, et 2 grammes le soir; dans les formes moyennes, un gramme suffit en une injection, appuyée d'ingestion de salicylate dans la journée; dans les formes à évolution prolongée, séries longtemps poursuivies d'injections quotidiennes de 0 gr. 50 de médicament.

Dans la *sclérose en plaques*, autre maladie infectieuse du névraxe, CH. FOIX, M. LÉVY, CHAVANY préconisent le salicylate de soude intraveineux et obtiennent le maximum de résultats en traitant la maladie au cours de ses premières étapes. Ils font des injections quotidiennes de 0 gr. 50 de salicylate de soude glucosé; quatre séries de 20 injections avec repos intercalaire de dix jours. Ensuite, suivant l'allure que prend la maladie, on espace les séries, quitte à les reprendre immédiatement, dès l'apparition ordinairement brusque d'une poussée évolutive (CHAVANY).

Dans la *chorée*, nous trouvons dans la Thèse de SÉRGÈRE (1931), outre une importante bibliographie de la question, d'intéressantes conclusions au point de vue de la thérapeutique par le salicylate de soude :

dans les chorées encéphalitiques, utiliser des doses assez fortes par la voie veineuse : 1 gramme au minimum, le plus généralement 2 grammes;

dans les chorées rhumatismales, si la forme est sévère, 3 à 4 grammes ne sont pas à redouter; il faut frapper fort, tôt et longtemps;

dans les syndromes choréiques purs, même emploi de salicylate de soude associé ou non à l'arsenic et avec un dosage proportionné à la gravité du cas.

DEFOUG (1927) à la suite de DARIER, JACKSON et BLACK MELVILLE, a bien défini l'emploi du salicylate de soude intraveineux en *thérapeutique oculaire*; il considère que le salicylate joue un rôle manifestement favorable dans les affections du tractus uvéal (sauf les kératites), dans les affections de l'iris; enfin il affirme que le salicylate doit

être considéré comme le médicament spécifique de l'ophtalmie sympathique.

*
**

Nous ne saurions passer sous silence une indication de la médication salicylée, de pratique aujourd'hui courante, nous voulons parler de la *cure des varices*.

Reprenant des essais anciens tentés primitivement avec le perchlorure de fer (CHASSAIGNAC, 1853), avec une liqueur iodo-tannique (DESGRANGES, 1855); avec le sublimé (LINSEY, 1911); avec l'iode (SCHIASI, 1914), SICARD traite en 1916-17 les varices par injections intraveineuses d'une solution de carbonate de soude, puis, au cours d'essais ultérieurs, il substitue au carbonate le salicylate de soude, infiniment moins escarrotique que le précédent. Nombreux sont les travaux actuellement publiés sur la question, on en trouve la relation dans le livre de SICARD et GAUGIER et dans les communications de R. TOURNAY.

On emploie des solutions de sel cristallisé, chimiquement pur, dans l'eau bi-distillée, renfermées dans des ampoules de verre dur, à la concentration de 20, 30 et 40 0/0. La marche à suivre, indiquée par SICARD, PARAF et LERMOYER demeure classique : « Nous tâtons la susceptibilité du sujet en injectant d'abord dans la veine variqueuse 1 à 2 centimètres cubes de la solution à 20 0/0. On examine le lendemain la réaction locale ainsi provoquée et, devant les résultats obtenus, on s'adresse à un taux supérieur. Nous n'avons jamais dépassé le taux de 40 0/0. Dans la même séance, on peut s'attaquer à d'autres segments variqueux du voisinage, et c'est ainsi que nous avons pu injecter en plusieurs régions différentes une dose globale de 2 grammes ou 3 grammes de salicylate de soude, sans aucune nocivité ou réaction générale. »

Le médicament agit en exerçant sur la paroi veineuse une action caustique; il y a là un rappel du processus naturel de guérison de certaines varices, et l'origine en est rattachée aux effets sur l'endoveine de la soude libre.

CONCLUSIONS

I. — De prescription empirique très ancienne, la médication salicylée, d'abord sous forme de feuilles de saule, puis du glucoside : la salicine, puis de l'acide salicylique, n'a pris vraiment une place de premier plan dans la thérapeutique qu'avec le salicylate de soude.

Ce dernier est devenu parfaitement maniable, exempt de toxicité lorsqu'il a pu être livré à l'emploi courant sous une forme chimiquement pure et dans un excipient assurant une bonne tolérance gastrique.

Le cycle de transformation dans l'organisme aboutit à la libération de l'acide salicylique, à sa fixation sur les tissus enflammés et à sa désintégration en « ions salicylés » qui posséderaient une action spécifique.

II. — MACLAGAN, en Angleterre; STRICKER, en Allemagne, et GERMAIN SÉE, en France, ont été les principaux fondateurs de la médication salicylée. L'étude du salicylate de soude a fait l'objet d'innombrables travaux où les auteurs ont cherché à établir surtout quelle était l'action du salicylate de soude, auquel on a reconnu des propriétés analgésiques, antithermiques, antiseptiques, anti-infectieuses et cholagogues.

L'action quasi-spécifique dans le rhumatisme articulaire aigu domine toute l'histoire du salicylate de soude.

III. — Employé d'abord par la voie buccale, le salicylate de soude a vu ses indications s'étendre, quand l'introduction par la voie intraveineuse est devenue de pratique courante. L'association des divers modes d'introductions a permis d'utiliser des doses élevées, sans danger pour l'organisme, et d'obtenir dans le rhumatisme articulaire aigu, dans le rhumatisme cardiaque, dans l'encéphalite épidémique, dans la chorée, etc... des guérisons là où autrefois la thérapeutique demeurait impuissante.

Vu et permis d'imprimer :

Le Doyen,
BALTHAZARD.

Le Président de Thèse,
LœPER.

Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- ADNOT. — Traitement du rhumatisme articulaire aigu par les injections intraveineuses de salicylate de soude (*Thèse de Paris*, 1916).
- ALAJOUANINE. — Le traitement des formes prolongées de l'encéphalite épidémique (*Journal de Méd. franç.*, n° 6, 1923).
- AMIGUES. — Traitement de la chorée aiguë par le salicylate de soude (*Thèse de Bordeaux*, 1932).
- A.-J.-B. ANGER. — Du traitement du rhumatisme articulaire aigu (*Thèse de Paris*, 1877).
- APERT. — Une visite aux hôpitaux de Londres (*Bulletin Médical*, 22 octobre 1904).
- ARCHAMBAULT. — Du traitement du rhumatisme articulaire aigu chez l'enfant par le salicylate de soude (*Soc. de Thér.*, 12 février 1879).
- BABONNEIX. — Chimiothérapie de la chorée de Sydenham (*Bulletin de Thérapeutique*, mai 1924).
- BARRY. — Traitement de l'encéphalite épidémique par le salicylate de soude (*Thèse de Paris*, 1923).
- R. BÉNARD. — Traitement des formes aiguës et des formes parkinsoniennes de l'encéphalite épidémique par les injections intraveineuses de salicylate de soude glucosé (*Ann. des Labor. Clin.*, septembre-octobre 1926).
- R. BÉNARD, MARCHAL et BUREAU. — Encéphalite épidémique à forme choréique grave, traitée par le salicylate de soude intra-veineux (*Société Médicale des Hôpitaux*, 19 décembre 1924).
- BENOIT. — *Thèse inaugurale*, n° 2, Paris 1877.
- BERTAGNINI. — *Nuovo cemento*, t. I, p. 363.
- BEZANÇON et M.-P. WEILL. — La spécificité du salicylate de soude et le traitement de la crise de rhumatisme articulaire aigu (*Annales de Médecine*, t. XIX, n° 2, février 1926).
- BEZANÇON, DE GENNES et WAHL. — Trois cas simultanés de rhumatisme articulaire aigu dans une même famille. Discussion de la notion de contagion (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 27 mai 1932).
- BEZANÇON. — L'orientation de la question actuelle du rhumatisme articulaire aigu (*Acta Rheumatologica*, n° 15, décembre 1932).
- BLACK MELVILLE. — Intravenous use of sodium salicylate in ocular inflammations (*American Journal of Ophthalmology*, octobre 1924).
- BLANCHIER. — Recherches expérimentales sur l'action physiologique du salicylate de soude (*Thèse de Paris*, 1889).
- BOCHEFONTAINE et CHARBERT. — *C.-R. Société de Biologie* (1884, u. 144).

- BOUCHARD. — Les injections intraveineuses de salicylate de soude dans l'encéphalite chronique à forme parkinsonienne (*Société Clin. de Médecine mentale*, 17 décembre 1923).
- F. BRÉMOND. — L'acide salicylique à l'Académie (*Revue de Littérature Médicale*, 1877).
- BRUN. — Etude sur l'irido-choroïdite rhumatismale et son traitement par le salicylate de soude (*Thèse de Paris*, 1880).
- CADET DE GASSICOURT. — Leçons sur le rhumatisme articulaire aigu (*La Thérapeutique contemporaine Méd. et Chir.*, octobre 1881). — Syndromes choréïques (*Traité clinique des Maladies de l'Enfance*, tome II, 1887).
- CAHOURS. — *Ann. de Chir. et de Physiol.*, t. X, p. 337 et t. XIII, p. 262.
- CAHOURS et PIRIA. — *Annales de Pharm. et Chim.*, t. XCIII, p. 262.
- CARNOT. — Les injections veineuses de salicylate de soude (*Journal de Méd. et Chir. prat.*, 10 juillet 1925).
- CARNOT et BLAMOUTIER. — Traitement de l'encéphalite épidémique par les injections intra-veineuses de salicylate de soude (*Paris Médical*, 24 février 1923; 5 décembre 1925).
- CARNOT et COQUOIN. — Localisation du salicylate de soude dans les tissus (*C.-R. Soc. de Biologie*, séance du 27 mars 1926).
- CASTAIGNE, FRANÇON et MERKLEN. — Les idées actuelles sur l'étiologie et la pathogénie de la maladie rhumatismale (*Journal Médical Français*, n° 8, août 1933).
- CASSAN. — *Bulletin de Thérapeutique*, 30 avril 1876.
- CAUSSADE et CHARPY. — Le salicylate de soude. Impuretés. Accidents. Le délire salicylé. Posologie (*Revue de Médecine*, n° 3, 1921).
- CAUSSADE et TARDIEU. — Thérapeutique du rhumatisme articulaire aigu; médication salicylée (*Revue de Médecine*, 4 avril 1931).
- CHABANIER, LEBERT et COBONNEL. — De l'absorption de l'ion salicylique par le sérum sanguin *in vivo*. Du mode de sécrétion de sécrétion de l'ion salicylique par le rein. (*C.-R. de la Société de Biologie*, 27 janvier 1923).
- CHAVANY. — Traitement des formes frustes du parkinsonisme (*Journal de Médecine de Paris*, 26 mars 1927).
- J. CLAUZET. — Contribution à l'étude du rhumatisme cardiaque évolutif et de son traitement salicylé (*Thèse de Toulouse*, 1933).
- COMPAGNON. — De l'utilité du salicylate de soude dans le traitement du rhumatisme nouveau (*Thèse de Paris*, 1880).
- L. CORNIL. — La thérapeutique salicylée dans les syndromes choréïques aigus (*Bull. Médic. de Paris*, 20 novembre 1931).
- COURCOUX et MEIGNANT. — A propos du traitement de l'encéphalite par le salicylate de soude en injections intra-veineuses et intramusculaires (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 4 avril 1924).
- CRÉDÉ. — L'acide salicylique dans la pratique des accouchements (*Arch. f. Gynecol.*, t. VIII, fasc. 3, Berlin 1875).
- DANIELOPOLU. — Traitement du rhumatisme polyarticulaire aigu par les doses massives de salicylate (*Presse Méd.*, 15 déc. 1923).
- DARIER. — Nouvelles leçons de thérapeutique oculaire, basées sur les plus récentes découvertes (*Paris*, 1907). — La thérapeutique oculaire moderne (*La Clinique Ophthalm.*, Paris 1921).
- J. DELCOUR. — Les formes malignes du rhumatisme cardiaque (*Thèse de Lille*, 1928).
- DEFOUG. — Les injections intra-veineuses de salicylate de soude en thérapeutique oculaire (*Journ. Méd. réunis*, mars, avril, mai 1928).

- DELORE. — Salicylate de soude et acidose (*Journal Médical de Lyon*, 20 avril 1925).
- J. DESEILLE. — De la médication salicylée dans le rhumatisme chez l'enfant (*Thèse de Paris*, 1879).
- DIXNEUF. — Les inconvénients, dangers et accidents de la médication salicylée (*Thèse de Paris*, 1878).
- DODEL. — Encéphalite choréiforme et chorée de Sydenham traitées par le salicylate de soude intraveineux (*Soc. des Sc. Médic. de Clermont-Ferrand*, 29 février 1928).
- W. DOUGLAS HOOG. — De l'usage thérapeutique de l'acide salicylique, des composés et accessoirement de la salicine (*Thèse de Paris*, 1^{er} juin 1877).
- DUBA. — De l'utilité des hautes doses dans la médication salicylée du rhumatisme articulaire aigu (*Thèse de Paris*, 1922).
- EWALD. — *The Practitioner*, mars 1876, p. 200.
- FESER et FRIEDBERG. — *Berlin Klin. Woch.*, juin 1875 et *Moniteur de P. Ménière*, n° 5, et suivants.
- N. FIESSINGER et J. DEBRAY. — Evolution de la salicylémie après ingestion de salicylate de soude chez le sujet normal (*C.-R. de la Société de Biologie*, juillet 1922).
- FOIX, CHAVANY et LÉVY. — Les injections intra-veineuses de salicylate de soude dans le traitement de la sclérose en plaques (*Revue neur.*, novembre 1926).
- FRIDERICHSEN. — La détermination quantitative de l'acide salicylique dans le sang, et son action sur le cœur (*Arch. für experiment. Physiol. und Pharm.*, t. LXXX, 1917).
- MARIUS GAZEAU. — Le traitement du rhumatisme articulaire aigu par les polysalicylates (*Thèse de Paris*, 1931).
- GIDON. — Précis d'ionothérapie électrique (*Edit des Labor. Clin.* 1929).
- A. GILBERT, A. KHOURY et H. BERNARD. — Les injections intra-veineuses de salicylate de soude dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu (*C.-R. Soc. de Biologie*, juillet, 1921).
- GIROUX. — Le traitement salicylé et les cardiopathies rhumatismales (*Evol. Méd.-Ch.*, mai 1926).
- GIROUX et KERVAREC. — Les injections intra-veineuses de salicylate de soude dans le rhumatisme articulaire aigu et dans le rhumatisme cardiaque (*Bulletin Médical*, 1928).
- GRANDJEAN. — Le salicylate de soude. Mode d'administration (intrav.) et doses (*Thèse de Paris*, 1922).
- H. GRENET. — Vue d'ensemble sur les formes extra-articulaires de la maladie rhumatismale (*Journal Médic. Franç.*, n° 8, août 1933).
- H. GRENET et PÉLISSIER. — Les Rhumatismes (*L'Expansion Scientifique française*, Paris 1933).
- E. GUINOISEAU. — Traitement par le salicylate de soude du rhumatisme articulaire chez l'enfant (*Thèse de Paris*, 1878).
- HALBRON et LAPORTE. — Le traitement actuel du rhumatisme articulaire aigu (*Le Monde Médical*, septembre 1930).
- HANZLIK. — Excrétion du salicylate dans les urines des rhumatisants et des non rhumatisants (*Journ. of Pharm. and Exper. Therap.*, t. IX, février 1917).
- HÉRAUD. — Traitement de la chorée par le salicylate de soude (*Thèse de Toulouse*, 1927).

- HÉRISSEY, N. FIESSINGER et J. DEBRAY. — Le mode d'élimination par les urines de doses infinitésimales de salicylate de soude (*C.-R. de la Société de Biologie*, juillet 1922).
- L.-G. HEYN. — Intrarectal administration of sodium salicylate in acute rheumatic fever with satisfactory results (*Journ. Amer. of the Med. Assoc.*, 1919).
- P. HOUSSAY. — Contribution à l'étude des indications et des résultats des injections intraveineuses de salicylate de soude chez l'enfant (*Thèse de Paris*, 1933).
- HUCHARD. — Traité clinique des maladies du cœur et de l'aorte (*Paris*, G. Doin, éditeur, 1905).
- R. HUTCHISON. — Importance du pouls dans les inflammations du cœur chez l'enfant (*Arch. of Pediatr.*, décembre 1923).
- JACKSON EDW. — Sodium salicylate by intravenous injections (*Amer. Journ. of Ophth.*, 1924).
- JANDELIZE et BARAIL. — A propos du traitement de l'ophtalmie sympathique par le salicylate de soude (*Congrès d'Ophtalmologie*, Bruxelles 1925).
- JOSUÉ. — Le salicylate de soude dans les cardiopathies rhumatismales (*Paris Médical*, 1^{er} novembre 1913, p. 506).
- KEERSMACKERS. — Le traitement du rhumatisme aigu par le salicylate de soude à doses massives et les méthodes de choc (*Bruxelles Médical*, 15 juin 1925).
- KOEHLER. — Salicylsäure u. salicylasuren natron (*In Centralblatt*, 1876, n^o 10 eu 11).
- KOLBE et LAUTEMANN. — *Annal. der Chim. u. Pharm.*, t. CXV, p. 157 et *Répertoire de Chimie pure*, t. 860, p. 569.
- KOLBE. — Bemerkenswerke Eigensch. der Salicylsäure (*J. für pract. chem.*, Bd XI et XII et *Chem. Centralblatt* 1874, n^{os} 39 et 40).
- LANGHEAD. — Salicylate poisoning in children (*The Lancet*, 30-6-1906).
- LAQUERRIÈRE et LEHMANN. — La technique et les indications de l'ionothérapie (*Arch. d'Electr. Méd.*, octobre 1930).
- E. LA VIELLE. — Du rhumatisme articulaire aigu chez les enfants, et son traitement par le salicylate de soude (*Thèse de Paris*, 1878).
- LEES. — Le traitement des complications cardiaques précoces du rhumatisme (*Journ. de Pharm., Thérap., Hydrol. et Chimie pure*, 8 juillet 1913).
- A. LEQUIN. — Traitement des formes parkinsoniennes de l'encéphalite épidémique par les injections intra-veineuses de salicylate de soude glucosé (*Thèse de Paris*, 1928).
- LEROUX. — *Journal de Pharmacie*, t. XV, p. 4479.
- LESNÉ. — Posologie du salicylate de soude chez l'enfant (*Société de Thérapeutique*, novembre 1918).
- LESNÉ, ARDOIN-LINOSSIER et BEAUFILS. — Elimination comparée du salicylate de soude suivant la voie d'absorption (*Bulletin de la Société de Thérapeutique*, 14 mars 1928).
- LEVENT. — Le traitement des varices par les injections sclérosantes (*Gazette des Hôpitaux*, 2 février 1927).
- LUTEMBACHER. — Le salicylate de soude en injections intra-veineuses (*C.-R. de la Soc. de Biol.*, mai 1921; *Bullet. Médical*, oct., 1922; *Ann. Derm. et Syphil.*, juillet 1922). — Le traitement du rhumatisme articulaire aigu par les polysalicylates (*Pr. Méd.*, 10-5-1930).
- MACLAGAN. — *The Lancet*, march 8 and oct. 28, 1876.
- MARIANI. — La thérapeutique intra-veineuse (*XIII^e Congrès de Médecine Internationale*, avril 1902).

- MAGENDIE. — *C.-R. Académie des Sciences*, séance du 10 mai 1918.
- MENDEL. — Zur endovenösen application der Medikam (*Munch. med. wochens.*, t. I, 1904).
- MERLE. — Encéphalite léthargique aiguë. Heureux résultats donnés par le salicylate de soude intra-veineux (*Société des Sciences Médicales de Clermont-Ferrand*, février 1927).
- E. MONIER. — Des résultats fournis par la médication salicylée dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu (*Thèse de Paris*, mars 1877).
- JULIUS MÜLLER. — *Moniteur Scientifique*, août 1875, 714.
- MUSY. — Le salicylate de soude (*Thèse de Paris*, 1877).
- NOBECOURT. — Le cœur des enfants (*Traité de Pathol. Méd. et Thér. appl.*, t. XX). — Les endocardites subaiguës et les endocardites secondaires des cardiaques dans l'enfance (*La Pédiatrie Française*, 5 octobre 1923).
- H. OLTRAMARE. — De l'action physiologique du salicylate de soude sur la calorification, la circulation et la respiration (*Thèse de Paris*, 20 juin 1879).
- PEL. — *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, Bd XVIII, 1876.
- ARTHUR PETIT. — Etude sur la médication salicylique, particulièrement dans le rhumatisme articulaire et la goutte (*Thèse de Paris*, 24 janvier, 1878).
- E. PICHON. — Le rhumatisme cardiaque évolutif et son traitement (*Thèse de Paris*, 1924).
- PIRIA. — *Ann. de Chim. et Phys.*, t. XIX, p. 298, 1838.
- POUCHET. — *Leçons de Pharmacodynamie et de matière médicale*, t. IV (G. Doin), 1904.
- J. PRINCE. — Valeur de la salicylothérapie dans le traitement des déterminations cardiaques de la « maladie rhumatismale » (*Thèse de Paris*, 1928).
- QUIQUANDON. — Traitement de la chorée grave par les injections intraveineuses de salicylate de soude (*Centre Médical*, janv. 1929).
- RATHERY et GOURNAY. — Traitement de l'encéphalite par le salicylate de soude (*Société Médicale des Hôpitaux*, 28 mars 1924).
- RICHAUD. — *Précis de Thérap. et de Pharmac.*, 5^e édition, Paris 1921.
- RIESS. — *Berlin. clin. Wochens.*, 50-51, 1875.
- PEDRO ROSA. — O salicylato de sodio intravenoso no tratamento dos psicopathios agudos (*Thèse de Porto Alegre*, 1930).
- G. ROSENTHAL. — Diagnostic de la maladie de Bouillaud. Salicylate de soude sucré intraveineux (*Soc. de Thérap.*, 11 janvier 1928). — L'injection intraveineuse sucrée de salicylate de soude (*Soc. de Médecine de Paris*, 19 octobre 1927).
- SAUTON. — Contribution à l'étude du traitement de l'iritis rhumatismal par les injections intraveineuses de salicylate de soude (*Thèse de Paris*, 1906).
- SCHLESSER. — Le salicylate de soude. Modes d'administration (intraveineux) et doses (*Thèse de Paris*, 1922).
- SCHLUMBERGER. — Etudes sur les applications de l'acide salicylique (*Bruxelles*, 1876; *Paris* 1878).
- G. SÉE. — Etude sur l'acide salicylique et les salicylates; traitement du rhumatisme aigu et chronique, de la goutte et de diverses affections du système nerveux sensitif, par les salicylates (*Comm. à l'Académie de Médecine*, séances des 26 juin, 3 et 10 juil. 1877).
- SENATOR. — *Edimburg medic. Journ.*, nov. 1876.

- J. SERGÈRE. — Syndromes choréïques aigus; leur traitement par la médication salicylée (*Thèse de Toulouse*, 1931).
- SICARD, PARAF et LERMOYEZ. — Traitement des varices par les injections phlébo-sclérosantes de salicylate de soude (*Gazette des Hôpitaux*, décembre 1922).
- SICARD et GAUGIER. — Le traitement des varices par les injections sclérosantes (*Presse Médicale*, 2 juin 1926 et Un volume in-8 écu, Masson, 1927).
- STEINITZ. — *Allgem. med. central. Zeitung*, 13 février 1876.
- STRICKER. — Ueber die Resultate der Behandlung der Polyarthrits rhumatica mit Salicylsäure (*Berlin. Klin. Wochens.*, 1876, n° 1, 2 et 8).
- TARGOWLA, Mlle SERIN et OMBREDANNE. — Le salicylate de soude intraveineux dans le traitement de certaines psychoses (*Société de Psychiatrie*, in *Encéphale*, n° 7, 1928).
- TAYLOR. — Du rhumatisme articulaire aigu (*Hunterian Society*, 8 avril et 6 mai 1908).
- TICHBORNE. — *Med. press and circular*, 6 mai 1875.
- TIERSCH. — *Sammeleng klin. Vortrage von R. Wolkmann*, n. 84, 1875.
- TOURNAY. — La technique des injections sclérosantes intravariqueuses (*Concours Médical*, juin 1928). — Du choix d'une substance scléragène dans le traitement des varices par la méthode Sicard (*Annales des Laboratoires Clin*, n. 3, 1928).
- H. VINCENT. — Recherches sur les propriétés antitoxiques et antimicrobiennes du salicylate de sodium (*Bull. Acad. de Médecine*, séance du 10 juillet 1928).
- VULPIAN. — Du mode d'action du salicylate de soude dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu (*Journ. de Pharm. et de Chimie*, janvier-février 1881). — Leçons sur l'action physiologique des substances toxiques et médicamenteuses (Tome I, 1881).
- WEISSENBAACH et G. DREYFUS. — Les injections intraveineuses de salicylate de soude dans l'encéphalite épidémique (*Concours Médical*, 26 décembre 1926).
- WEISSENBAACH, FRANÇON et PERLÈS. — Thérapeutique de la maladie rhumatismale (*Journal Médic. Franç.*, n° 8, août 1933).
- ZIMMERN. — L'introduction électrolytique des médicaments analgésiques (*Progrès Médical*, 8 juin 1929).

